(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Juli 2003 (24.07.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/059335 A1

(51) Internationale Patentklassifikation[7]: A61K 31/10, 31/4465, 31/4409, 31/496, 31/40, 31/5375, A61P 25/28, C07C 317/22, C07D 295/20, 213/74, 241/08, 211/46, 211/22, 493/10, 211/52

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/00052

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Januar 2003 (07.01.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 01 392.6 16. Januar 2002 (16.01.2002) DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US)*: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT** [DE/DE]; 51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: **HENDRIX, Martin** [DE/DE]; Im Geroden 5, 51519 Odenthal (DE). **BAUMANN, Karlheinz** [DE/DE]; Urbachstr. 52, 45239 Essen (DE). **GROSSER, Rolf** [DE/DE]; Gellertstr. 9, 51373 Leverkusen (DE). **KÖNIG, Gerhard** [DE/DE]; Tannenstr. 8, 40476 Düsseldorf (DE). **DÜSTERHUS, Vera** [DE/DE]; Damaschkestr. 13, 51469 Bergisch Gladbach (DE). **KRÜGER, Joachim** [DE/DE]; Golzheimer Platz 4, 40474 Düsseldorf (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGESELLSCHAFT**; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *(national)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *(regional)*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

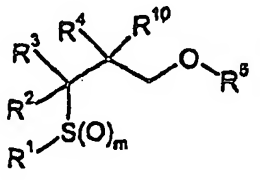
— *hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)*

Veröffentlicht:
mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: PHENYL SULFOXIDES AND PHENYL SULFONES

(54) Bezeichnung: PHENYLSULFOXIDE UND -SULFONE



(I)

(57) Abstract: The invention relates to the phenyl sulfoxides and phenyl sulfones of formula (I) and to methods for producing the same as well as to their use in the production of drugs for the treatment and/or prophylaxis of diseases, especially Alzheimer's disease. The inventive compounds inhibit γ secretase.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft Phenylsulfoxide und -sulfone der Formel (I) und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit. Die erfindungsgemässen Verbindungen inhibieren γ-Sekretase. (Formel I).

WO 03/059335 A1

Phenylsulfoxide und -sulfone

Die Erfindung betrifft Phenylsulfoxid- und -sulfon-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, insbesondere der Alzheimer'schen Krankheit.

Die Alzheimer'sche Krankheit (AD) ist eine progressive neurodegenerative Erkrankung, die durch Gedächtnisverlust, Persönlichkeitsstörungen, Sprach- und Orientierungsschwierigkeiten, Entscheidungsschwäche und Antriebslosigkeit gekennzeichnet ist. Bis zu 50 % der über 85-Jährigen sind von Neurodegeneration betroffen, wobei die Alzheimer'sche Krankheit die Demenz mit der höchsten Prävalenz ist.

Das histopathologisch auffälligste Charakteristikum der Alzheimer'schen Krankheit sind die "senilen" Amyloid-Plaques, die im Gehirn gefunden werden und dort vor allem in Bereichen, die mit Gedächtnis und Denken verbunden sind. Der Hauptproteinbestandteil der Plaques ist das β-Amyloid-Peptid (Aβ, βA4) mit einer Länge von 40-42 Aminosäuren und einem Molekulargewicht von ca. 4 kilo-Dalton (kDa). Aβ findet sich auch im Plasma und in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) von gesunden Individuen; seine Funktion ist aber unbekannt. Bei Alzheimer-Patienten führt eine gesteigerte Produktion und/oder ein reduzierter Abbau von Aβ, vor allem der 42 Aminosäuren langen Form, zu erhöhten Spiegeln des Polypeptids in Plasma und CSF, gefolgt von einer Oligomerisierung des Peptids und Akkumulation im Gehirn, die schließlich zur Entstehung der Plaques führt. Entweder Oligomere von Aβ oder die Plaques führen schließlich zur Neurodegeneration.

Aβ entsteht durch proteolytische Prozessierung des Amyloid-Vorläuferproteins (Amyloid Precursor Protein, APP) in aufeinanderfolgenden Schritten durch verschiedene Enzyme, die Sekretasen genannt werden. Der letzte Schritt der Generierung von Aβ erfolgt dabei durch die sogenannte γ-Sekretase, die durch Spaltung der Peptid-

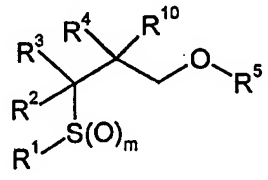
bindung den Carboxyl-Terminus von Aβ freisetzt. Weder das Gen, das die γ-Sekretase kodiert, noch das Protein selbst wurden bisher identifiziert. Aufgrund der vorliegenden Daten kann man jedoch von der Existenz dieses Enzyms ausgehen (siehe auch M.S. Wolfe, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2039-2060).

Es besteht also ein Bedarf an Substanzen, welche die Entstehung von Aβ durch proteolytische Prozessierung von APP verhindern.

In *CAPLUS* **1986**, 185969 (JP-A-60252430) und *CAPLUS* **1988**, 21523 (JP-A-62175456) werden substituierte Phenyl-benzylsulfone als Zwischenstufen für die Herstellung von beispielsweise Insektiziden beschrieben.

Phenylsulfon-Derivate als γ-Sekretase-Inhibitoren werden in WO 02/081433 und WO 02/081435 beschrieben. Strukturell andersartige γ-Sekretase-Inhibitoren sind beispielsweise aus Rishton et al., *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2297-2299 sowie aus WO 01/77086, WO 01/77144, WO 01/53255 und WO 00/50391 bekannt.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel



(I),

in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkylthio substituiert ist,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl, die gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert sind,

m 1 oder 2,

R^5 Wasserstoff,

oder einen Rest der Formel CO-NR^6R^7, worin

R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, Benzyl, Phenethyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl bedeuten, wobei C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, C_1-C_6-Alkylamino, Aminosulfonyl, Aminocarbonyl, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_8-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind, und
Benzyl und Phenethyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylamino, Aminosulfonyl, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_8-Cycloalkyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

oder worin

die Gruppe NR^6R^7

einen über das Stickstoffatom gebundenen, 4- bis 10-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bedeutet, der gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-

Alkoxy, 1,3-Dioxapropan-1,3-diyl, 1,4-Dioxabutan-1,4-diyl, Oxo, C_3-C_8-Cycloalkyl, Hydroxy, Halogen, Cyano, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Formamido, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert ist,

wobei Phenyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkylsulfonamino substituiert ist, und

C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert ist, und

C_1-C_6-Alkylcarbonyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy und C_1-C_6-Alkoxy substituiert ist,

und wobei 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl gegebenenfalls benzosubstituiert ist,

oder

einen Rest der Formel CO-OR^8, worin

R^8 C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminosulfonyl, Aminocarbonyl, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

oder

einen Rest der Formel CO-R^9, worin

R^9 C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl bedeutet, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Halogen, Aminosulfonyl, Carboxamido, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

R^{10} Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl bedeuten,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Salze, Solvate oder Solvate der Salze vorliegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung betrifft deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomer einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Die Erfindung betrifft in Abhängigkeit von der Struktur der Verbindungen auch Tautomere der Verbindungen.

Als Salze sind im Rahmen der Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ehansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze der Verbindungen (I) umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclo-hexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabiethylamin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und Methylpiperidin.

Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen die Koordination mit Wasser erfolgt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

C_1-C_6-Alkylamino steht für einen geradkettigen oder verzweigten Mono- oder Dialkylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, tert.Butylamino, n-Pentylamino, n-Hexylamino, Dimethylamino, Diethylamino, Di-n-propylamino, Diisopropylamino, Di-t-butylamino, Di-n-pentylamino, Di-n-hexylamino, Ethylmethylamino, Isopropylmethylamino, n-Butylethylamino, n-Hexyl-i-pentylamino.

C_1-C_6-Alkylcarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylcarbonylrest mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Formyl, Acetyl, Propanoyl, Butanoyl, Isobutanoyl, Pentanoyl, Isopentanoyl und Hexanoyl. Besonders bevorzugt sind Acetyl und Propanoyl.

C_1-C_6- und C_1-C_4-Alkyl stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, tert.Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

C_1-C_6-Alkylsulfonamino stehen für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylsulfonylaminorest mit 1 bis 6, bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkansulfonylaminorest mit mit 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methansulfonylamino, Ethansulfonylamino, n-Propansulfonylamino, Isopropansulfonylamino, tert.Butansulfonylamino, n-Pentansulfonamino, n-Hexansulfonamino.

C_1-C_6-Alkoxycarbonyl steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4, besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.Butoxycarbonyl.

C_1-C_6-Alkoxy steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

C_1-C_6-Alkylthio steht für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylthiorest mit 1 bis 6, bevorzugt 1 bis 4 und besonders bevorzugt mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Nicht-

limitierende Beispiele umfassen Methylthio, Ethylthio, n-Propylthio, Isopropylthio, tert.Butylthio, n-Pentylthio und n-Hexylthio.

C_6-C_{10}-Aryl steht für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyl steht für Cyclopropylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl, Cyclobutylcarbonyl, Cyclohexylcarbonyl, Cycloheptylcarbonyl oder Cyclooctylcarbonyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropylcarbonyl, Cyclopentylcarbonyl und Cyclohexylcarbonyl.

C_3-C_8-Cycloalkyl steht für Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl oder Cyclooctyl. Bevorzugt seien genannt: Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl.

5- bis 6-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen Rest mit 5 bis 6 Ringatomen und bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, und Pyridazinyl.

5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht für einen aromatischen, mono- oder bicyclischen Rest mit 5 bis 10 Ringatomen und bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe S, O und/oder N. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryle mit bis zu 4 Heteroatomen. Der Heteroarylrest kann über ein Kohlenstoff- oder Heteroatom gebunden sein. Nicht-limitierende Beispiele umfassen Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Indolyl, Indazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl, Chinolinyl, Isochinolinyl.

Der über ein Stickstoffatom gebundene, 4- bis 10-gliedrige Heterocyclyl-Rest steht für einen mono- oder polycyclischen, vorzugsweise mono- oder bicyclischen, nicht-

aromatischen heterocyclischen Rest mit 4 bis 10, bevorzugt 5 bis 8 Ringatomen, mit mindesten einem Stickstoffatom, über das der Heterocyclyl-Rest gebunden ist, sowie mit bis zu 2, vorzugsweise bis zu 1 weiteren Heteroatomen und/oder Heterogruppen aus der Reihe N, O, S, SO, und SO_2. Die Heterocyclyl-Reste können gesättigt oder teilweise ungesättigt sein. Bevorzugt sind 5- bis 8-gliedrige, monocyclische gesättigte Heterocyclylreste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe O, N und S, wie beispielhaft und vorzugsweise Tetrahydrofuran-2-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Morpholinyl, Perhydroazepinyl.

Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden substituiert sein. Eine Substitution mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl substituiert ist,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder C_3-C_6-Cycloalkyl, die gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert sind,

m 1 oder 2,

R^5 Wasserstoff,

oder

einen Rest der Formel $CO\text{-}NR^6R^7$, worin

R^6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl,

R^7 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Benzyl, Phenethyl oder Phenyl bedeuten, wobei C_1-C_4-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl und Phenyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Cyano, C_1-C_4-Alkylamino, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind, und

Benzyl und Phenethyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminocarbonyl, Cyano, C_1-C_4-Alkylamino, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

oder worin

die Gruppe NR^6R^7

einen über das Stickstoffatom gebundenen, 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bedeutet, der gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, 1,3-Dioxapropan-1,3-diyl, 1,4-Dioxabutan-1,4-diyl, Oxo, C_3-C_6-Cycloalkyl, Hydroxy, Halogen, C_1-C_4-Alkylcarbonyl, C_3-C_6-Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert ist,

wobei Phenyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluor-

methoxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy und C_1-C_4-Alkylsulfonamino substituiert ist, und

C_1-C_4-Alkyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy und Phenyl substituiert ist, und

C_1-C_4-Alkylcarbonyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy und C_1-C_4-Alkoxy substituiert ist,

oder

einen Rest der Formel CO-R^9, worin

R^9 C_1-C_4-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl bedeutet, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Halogen, Cyano, Acetamido, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_4-Alkylcarbonyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

R^{10} Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeuten,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl substituiert ist,

R^2 Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist,

R^3 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl,

R^4 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl, das gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

R^5 Wasserstoff,

oder

einen Rest der Formel CO-NR^6R^7, worin

R^6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl,

R^7 C_1-C_4-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Benzyl, Phenethyl oder Phenyl bedeuten, wobei C_1-C_4-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, und Phenyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Fluor, Chlor, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Cyano, Dimethylamino, Methoxy, Ethoxy, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl oder Thienyl substituiert sind, und

Benzyl und Phenethyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Fluor, Chlor, Aminocarbonyl, Cyano, Dimethylamino, Methoxy, Ethoxy oder Thienyl substituiert sind,

oder worin

die Gruppe NR^6R^7

einen über das Stickstoffatom gebundenen, 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bedeutet, der gegebenenfalls durch Reste

unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_4-Alkyl, 1,3-Dioxapropan-1,3-diyl, 1,4-Dioxabutan-1,4-diyl, Oxo, Hydroxy, C_1-C_4-Alkylcarbonyl, C_3-C_6-Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl, Phenyl und 6-gliedriges Heteroaryl substituiert ist,

wobei Phenyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy und C_1-C_4-Alkylsulfonamino substituiert ist, und

C_1-C_4-Alkyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy und Phenyl substituiert ist, und

C_1-C_4-Alkylcarbonyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy und Methoxy substituiert ist,

oder

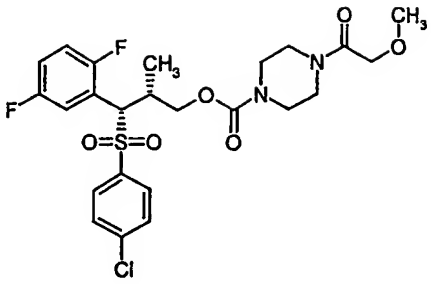
einen Rest der Formel CO-R^9, worin

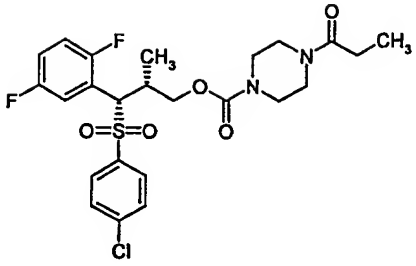
R^9 Phenyl,

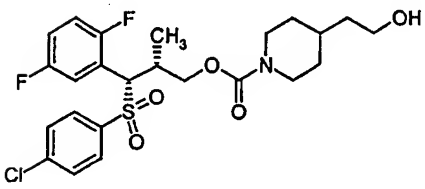
R^{10} Wasserstoff oder C_1-C_3-Alkyl bedeuten,

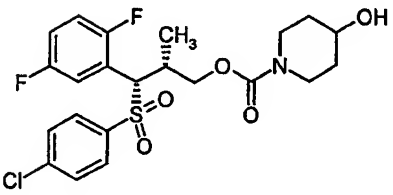
und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

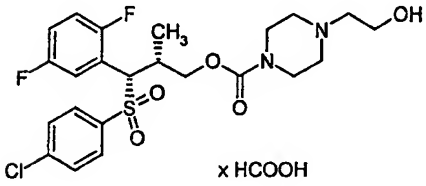
Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der folgenden Formeln



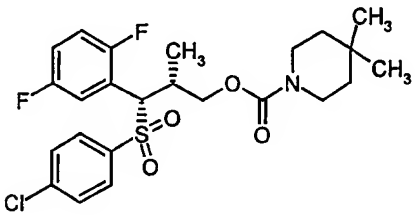


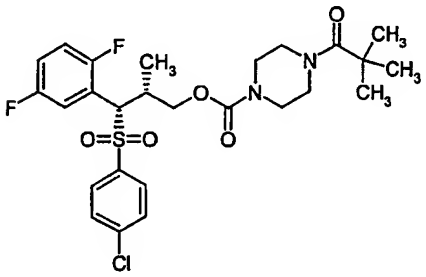


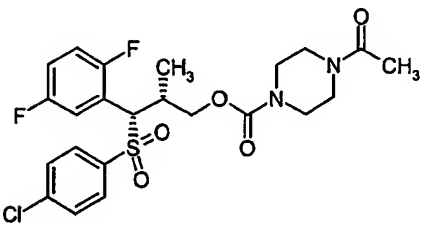


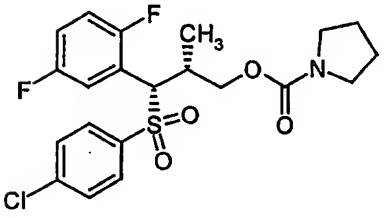


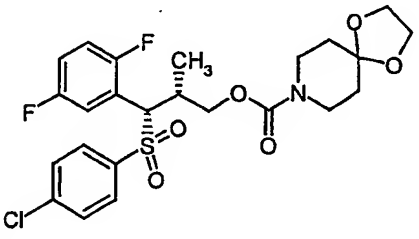
x HCOOH

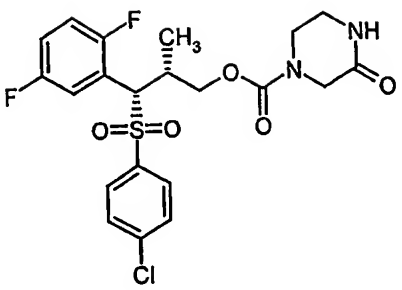


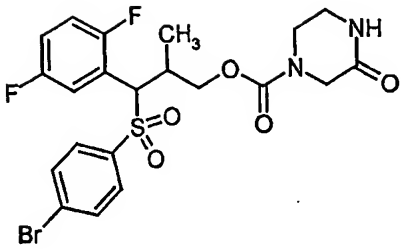


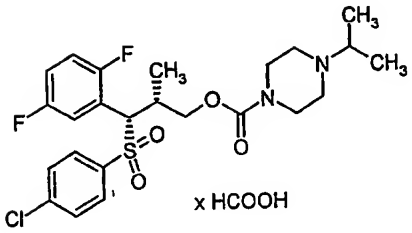




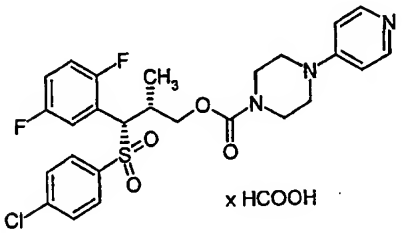




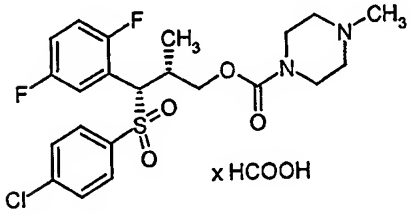




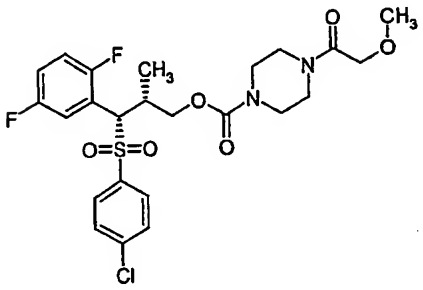
x HCOOH

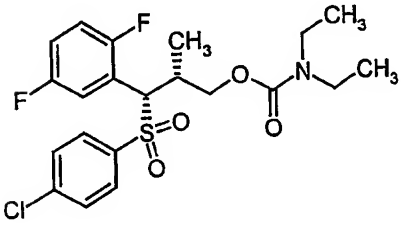


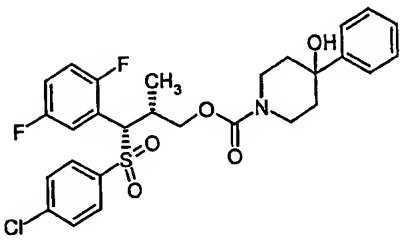
x HCOOH

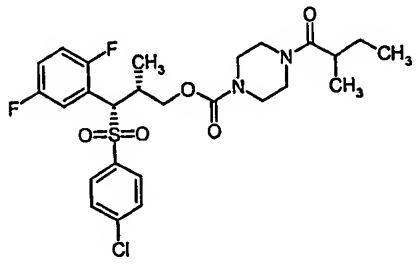


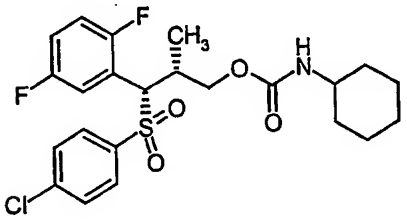
x HCOOH

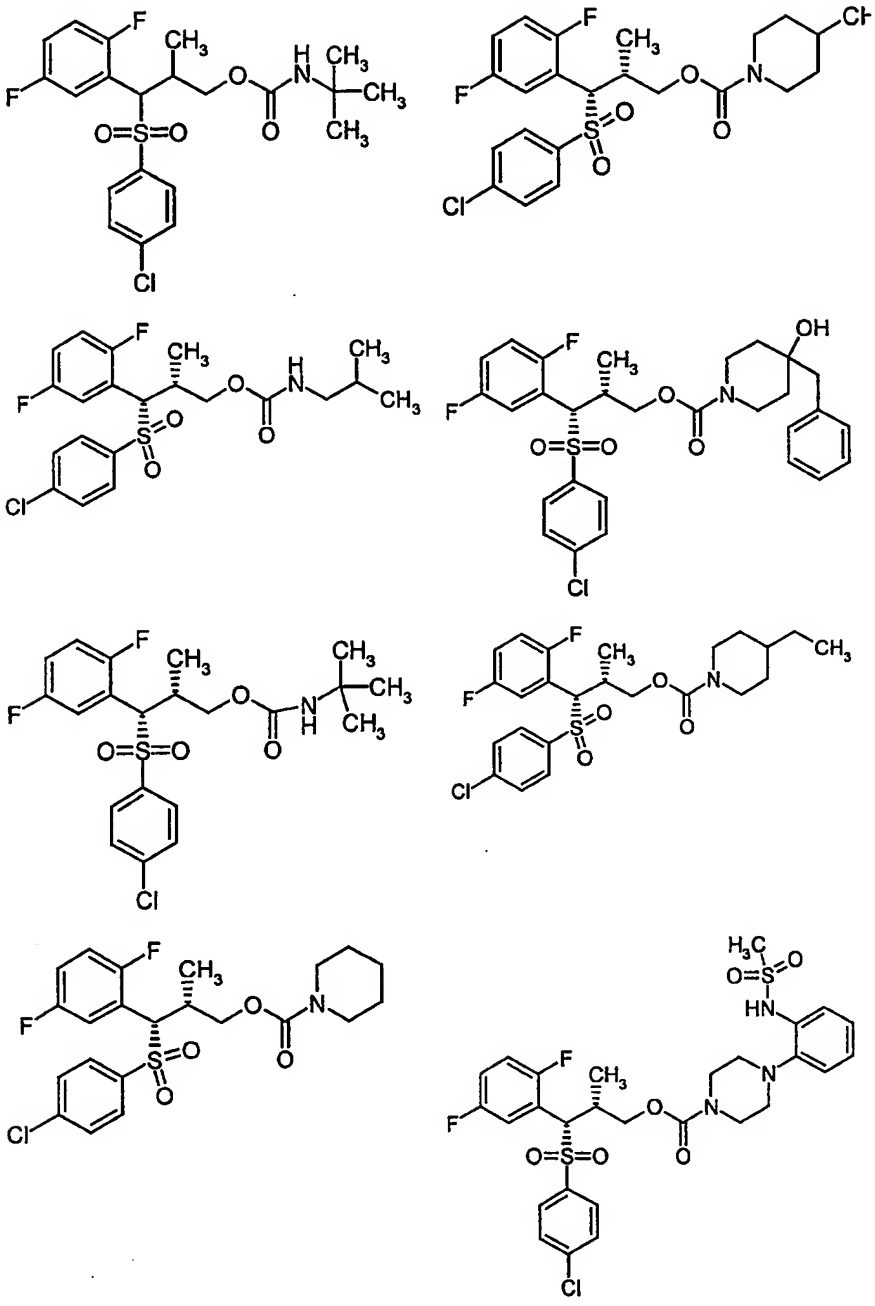








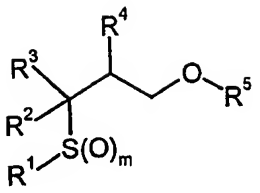




und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Weiterhin betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel

5



(I),

in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander für Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkylthio substituiert ist, stehen,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl stehen,

m für 1 oder 2 steht,

und

R^5 für Wasserstoff steht,

für einen Rest der Formel CO-NR^6R^7 steht,

worin R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl bedeuten, oder

worin die Gruppe NR^6R^7 einen über ein Stickstoffatom gebundenen, 4- bis 10-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bedeutet,

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Heteroaryl und Heterocyclyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminosulfonyl, Carboxamido, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy,

C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkanoyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

und wobei Heterocyclyl gegebenenfalls benzo-substituiert ist,

für einen Rest der Formel CO-OR^8 steht,

worin R^8 C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl bedeutet,

wobei Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminosulfonyl, Carboxamido, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkanoyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

oder

für einen Rest der Formel CO-R^9 steht,

worin R^9 C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl bedeutet,

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminosulfonyl, Carboxamido, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkanoyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

sowie deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander für Phenyl, das gegebenenfalls ein- bis dreifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy und C_1-C_6-Alkyl substituiert ist, stehen,

und R^3, R^4, m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^1 für 2-Fluoro-phenyl, das gegebenenfalls zusätzlich ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert ist, steht,

und R^2, R^3, R^4, m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^1 für 2,4-Difluoro-phenyl steht,

und R^2, R^3, R^4, m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ebenso besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^2 für 4-Chloro-phenyl, das gegebenenfalls zusätzlich ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert ist, steht,

und R^1, R^3, R^4, m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^2 für 4-Chloro-phenyl steht,

und R^1, R^3, R^4, m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^3 für Wasserstoff oder Methyl steht,

und R^1, R^2, R^4, m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^3 für Wasserstoff steht,

und R^1, R^2, R^4, m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^4 für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl steht,

und R^1, R^2, R^3, m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^4 für Methyl oder Ethyl steht,

und R^1, R^2, R^4, m und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

m für 1 steht,

und R^1, R^2, R^3, R^4 und R^5 die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^5 für Wasserstoff oder einen Rest der Formel CO-NR^6R^7 steht,
worin R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl oder Benzyl bedeuten,
oder

worin die Gruppe NR^6R^7 einen über ein Stickstoffatom gebundenen, 5- bis 8-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bedeutet,

und R^1, R^2, R^4 und m die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^5 für einen Rest der Formel $CO\text{-}NR^6R^7$ steht,

worin R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl oder Benzyl bedeuten,

oder

worin die Gruppe NR^6R^7 Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Thiomorpholin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl bedeutet,

und R^1, R^2, R^4 und m die oben oder unten angegebene Bedeutung haben.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I),

in welcher

R^1 für 2-Fluoro-phenyl, das gegebenenfalls zusätzlich ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert ist, steht,

R^2 für 4-Chloro-phenyl, das gegebenenfalls zusätzlich ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert ist, steht,

R^3 für Wasserstoff steht,

R^4 für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl steht,

m für 1 oder 2 steht,

und

R^5 für einen Rest der Formel $CO\text{-}NR^6R^7$ steht,

worin R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl oder Benzyl bedeuten,

oder

worin die Gruppe NR^6R^7 Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Thiomorpholin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl bedeutet.

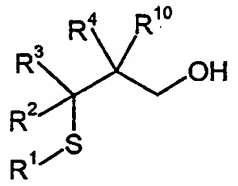
Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^{10} Wasserstoff oder C_1-C_3-Alkyl bedeutet,

und R^1-R^4 und m die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen.

Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man

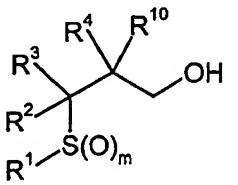
[A] Verbindungen der Formel



(II),

in welcher R^1 bis R^4 und R^{10} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst mit entsprechenden Äquivalenten eines geeigneten Oxidationsmittels wie beispielsweise Peroxiden oder Persäuren, vorzugsweise meta-Chlorperbenzoesäure (mCPBA), in Verbindungen der Formel



(Ia),

in welcher R^1 bis R^4, R^{10} und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann in einem Acylierungsschritt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, mit einer Verbindung der Formel

$$R^{5a}\text{–}X \quad \text{(III)},$$

in welcher

R^{5a} die oben angegebenen Bedeutungen von R^5 mit der Ausnahme von Wasserstoff hat,

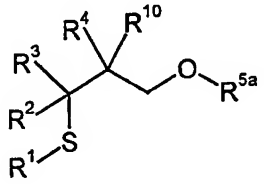
und

X für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen steht,

umsetzt,

oder

[B] Verbindungen der Formel (II) zunächst mit einer Verbindung der Formel (III), gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, in Verbindungen der Formel



(IV),

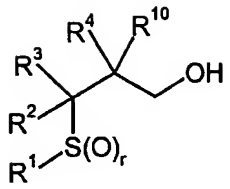
in welcher

R^1 bis R^4, R^{5a} und R^{10} die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann mit entsprechenden Äquivalenten eines geeigneten Oxidationsmittels, vorzugsweise meta-Chlorperbenzoesäure, umsetzt,

oder

[C] Verbindungen der Formel



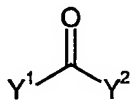
(V),

in welcher

R^1 bis R^4 und R^{10} die oben angegebenen Bedeutungen haben und

r für Null, 1 oder 2 steht,

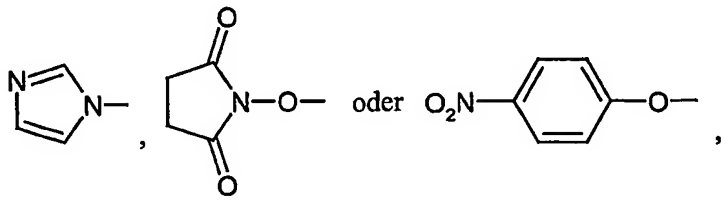
zunächst, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, mit einer Verbindung der Formel



(VI),

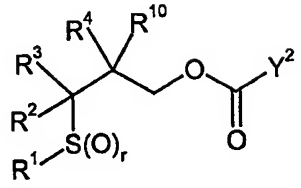
in welcher

Y^1 und Y^2 gleich oder verschieden sind und für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, $-OCCl_3$ oder eine Gruppe der Formel



stehen,

zu Verbindungen der Formel

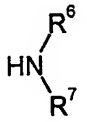


(VII),

in welcher

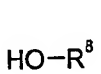
R^1 bis R^4, R^{10}, r und Y^2 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, diese dann, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und/oder eines geeigneten Katalysators, mit einer Verbindung der Formeln



(VIII)

bzw.

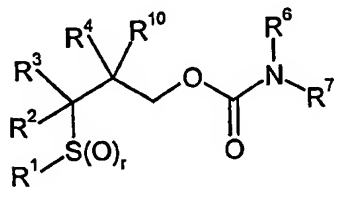


(IX)

in welchen

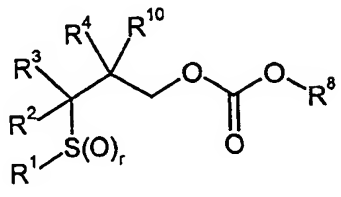
R^6, R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in Verbindungen der Formeln



(X)

bzw.



(XI)

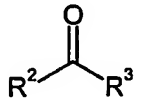
in welchen

R^1 bis R^4, R^6 bis R^8, R^{10} und r die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann, sofern r für Null steht, mit entsprechenden Äquivalenten eines geeigneten Oxidationsmittels, vorzugsweise meta-Chlorperbenzoesäure, umsetzt,

und die resultierenden Verbindungen (I) und (Ia) gegebenenfalls mit den entsprechenden Lösungsmitteln und/oder Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

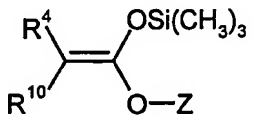
Die Verbindungen (II) können hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel



(XII),

in welcher R^2 und R^3 die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

zunächst mit einer Verbindung der Formel

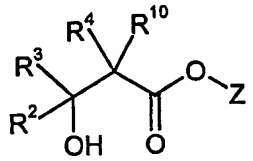


(XIII),

in welcher R^4 und R^{10} die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen und

Z für C_1-C_4-Alkyl steht,

in Gegenwart einer Lewis-Säure, vorzugsweise Titantetrachlorid, in einem inerten Lösungsmittel zu Verbindungen der Formel



(XIV),

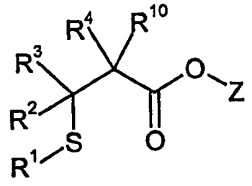
in welcher R^2 bis R^4, R^{10} und Z die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umsetzt, diese dann in inerten Lösungsmitteln in Gegenwart von Triphenylphosphin und eines Di-(C_1-C_4-alkyl)-azodicarboxylats unter Mitsunobu-Bedingungen mit einem Thiol der Formel

$$R^1\text{–SH} \quad \text{(XV)},$$

in welcher R^1 die oben angegebene Bedeutung hat,

in Verbindungen der Formel

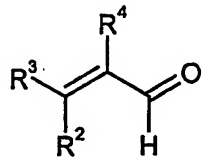


(XVI),

in welcher R^1 bis R^4, R^{10} und Z die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

überführt und diese anschließend mit einem geeigneten Reduktionsmittel wie beispielsweise komplexen Metallhydriden, vorzugsweise Lithiumaluminiumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel umsetzt.

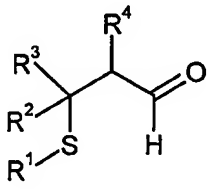
Verbindungen der Formel (II), in der R^{10} für Wasserstoff steht, können weiterhin hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel



(XVII),

in welcher R^2 bis R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

mit einem Thiol der Formel (XV) in Verbindungen der Formel

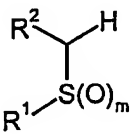


(XVIII),

in welcher R^1 bis R^4 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann mit einem geeigneten Reduktionsmittel wie beispielsweise komplexen Metallhydriden, vorzugsweise Natriumborhydrid, umsetzt. Die Verfahrensschritte (XVII) → (XVIII) → (II) können dabei unter Isolierung des Zwischenproduktes (XVIII) oder in einem "Eintopf"-Verfahren durchgeführt werden [vgl. z.B. Y.-H. Chang, H.W. Pinnick, *J. Org. Chem.* 43, 373-374 (1978)].

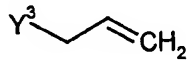
Verbindungen der Formel (II), in der R^4 und R^{10} für Wasserstoff stehen, können weiterhin hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel



(XIX),

in welcher R^1, R^2 und m die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

zunächst mit einer geeigneten Base, vorzugsweise n-Butyllithium, in einem inerten Lösungsmittel deprotoniert, anschließend mit einer Verbindung der Formel

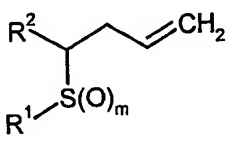


(XX),

in welcher

Y^3 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat, Tosylat oder Triflat steht,

zu Verbindungen der Formel



(XXI),

in welcher R^1, R^2 und m die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umsetzt, die Verbindungen (XXI) gegebenenfalls in einem zusätzlichen Schritt nochmals mit einer geeigneten Base, vorzugsweise Natriumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel deprotoniert und mit einer Verbindung der Formel

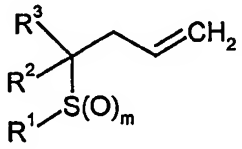
$$R^3\text{–}Y^4 \qquad \text{(XXII)},$$

in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung aufweist, jedoch nicht für Wasserstoff steht, und

Y^4 für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat, Tosylat oder Triflat steht,

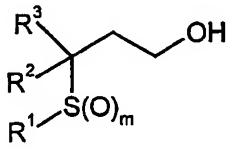
zu Verbindungen der Formel



(XXIII),

in welcher R^1, R^2, R^3 und m die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

umsetzt und dann die Verbindungen (XXI) bzw. (XXIII) mittels eines geeigneten Oxidationsmittels, wie Kaliumpermanganat oder Osmiumtetroxid, bevorzugt Osmiumtetroxid, gefolgt in einem zweiten Schritt von einer Reduktion mit einem komplexen Hydrid, bevorzugt Natriumborhydrid, in einem inerten Lösungsmittel in Verbindungen der Formel

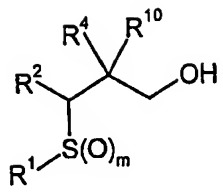


(XXIV),

in welcher R^1, R^2, R^3 und m die oben angegebenen Bedeutungen aufweisen,

überführt.

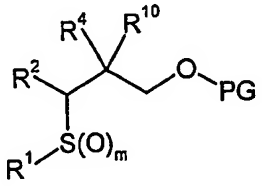
In Analogie zu dem zuvor beschriebenen Verfahren (XXI) + (XXII) → (XXIII) können die Verbindungen (Ia) auch hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel



(XXV),

in welcher R^1, R^2, R^4, R^{10} und m die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst nach literaturüblichen Methoden in Verbindungen der Formel

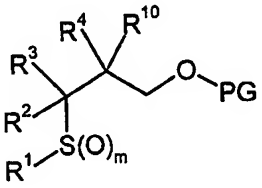


(XXVI),

in welcher R^1, R^2, R^4, R^{10} und m die oben angegebenen Bedeutungen haben und

PG für eine geeignete Hydroxy-Schutzgruppe, wie beispielsweise Trimethylsilyl oder tert.-Butyldimethylsilyl, steht,

überführt, anschließend mit einer geeigneten Base, vorzugsweise Natriumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel deprotoniert und mit einer Verbindung der Formel (XXII) zu Verbindungen der Formel



(XXVII),

in welcher R^1 bis R^4, R^{10}, m und PG die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und abschließend die Hydroxy-Schutzgruppe nach literaturüblichen Methoden abspaltet.

Die Verbindungen (III), (VI), (VIII), (IX), (XII), (XIII), (XV), (XVII), (XIX), (XX) und (XXII) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder nach literaturüblichen Methoden herstellbar. Die Verbindungen (V) entsprechen denjenigen der Formel (II) bzw. (Ia) und die Verbindungen (XXV) denjenigen der Formel (Ia); sie können jeweils wie dort beschrieben hergestellt werden.

Verschiedene Methoden zur Acylierung einer Hydroxygruppe für die Einführung der Reste R^{5a} [Verfahrensschritte (Ia) → (I) bzw. (II) → (IV)] sind dem Fachmann bekannt oder in der einschlägigen Literatur beschrieben (z.B. Houben-Weyl). Als nützlich hat sich beispielsweise die Umsetzung mit einem Säurechlorid in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base wie z.B. Pyridin erwiesen. Für die Einführung von Carbamoylresten ist beispielsweise die Umsetzung mit para-Nitrophenylchlorformiat und nachfolgende Reaktion des resultierenden Zwischenproduktes mit einem Amin geeignet. Andere Acylierungsmittel wie z.B. Carbonyldiimidazol sind hierfür ebenfalls geeignet. Zur Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen kann die Acylierung in beiderlei Reihenfolge mit der Oxidation der Sulfid-Gruppierung verknüpft werden, d.h. erst Acylierung und dann Oxidation, oder erst Oxidation und dann Acylierung.

Als Lösemittel für die Oxidation in den Verfahrensschritten [A] (II) → (Ia), [B] (IV) → (I) bzw. [C] (X) / (XI) → (I) eignen sich inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Ester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton, Amide wie Dimethyl-

formamid oder Nitrile wie Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Dichlormethan.

Die Oxidation erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von –30°C bis +50°C, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis +25°C.

Als Lösemittel für die Acylierung in den Verfahrensschritten [A] (Ia) + (III) → (I) bzw. [B] (II) + (III) → (IV) eignen sich gleichfalls inerte organische Lösemittel. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Nitroalkane wie Nitromethan, Ester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton, Heteroaromaten wie Pyridin, Amide wie Dimethylformamid, Dialkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder Nitrile wie Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid oder deren Mischungen.

Als Base für den Acylierungsschritt eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Lithium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithiumdiisopropylamid, organische Amine wie Pyridin, 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin, 4-Pyrrolidinopyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, *N*-Methylmorpholin, *N*-Methylpiperidin, 1,5-Diazabicyclo-[4.3.0]non-5-en (DBN) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium. Besonders bevorzugt ist Pyridin, gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer Mengen (ca. 10 Mol-%) von 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 10, bevorzugt 1 bis 3, Mol pro Mol der Verbindung (Ia) bzw. (II) eingesetzt, gegebenenfalls unter Zusatz katalytischer Mengen (ca. 10 Mol-%) von 4-*N,N*-Dimethylaminopyridin oder 4-Pyrrolidinopyridin.

Die Acylierung erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von –30°C bis +100°C, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis +60°C.

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösungsmittel für die Verfahrensschritte [C] (V) + (VI) → (VII) und [C] (VII) + (VIII) / (IX) → (X) / (XI) eignen sich alle inerten Lösemittel. Hierzu gehören Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Nitroalkane wie Nitromethan, Ester wie Ethylacetat, Ketone wie Aceton, Heteroaromaten wie Pyridin, Amide wie Dimethylformamid, Dialkylsulfoxide wie Dimethylsulfoxid, oder Nitrile wie Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel einzusetzen. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Acetonitril, Dimethylformamid oder deren Mischungen.

Als Base für diese Verfahrensschritte eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Lithium-bis(trimethylsilyl)-amid oder Lithiumdiisopropylamid, organische Amine wie Pyridin, 4-N,N-Dimethylaminopyridin, 4-Pyrrolidinopyridin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, N-Methylmorpholin, N-Methylpiperidin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), oder

metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium. Besonders bevorzugt sind Triethylamin und Ethyldiisopropylamin.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 10, bevorzugt 1 bis 3, Mol pro Mol der Verbindung (V) bzw. (VII) eingesetzt.

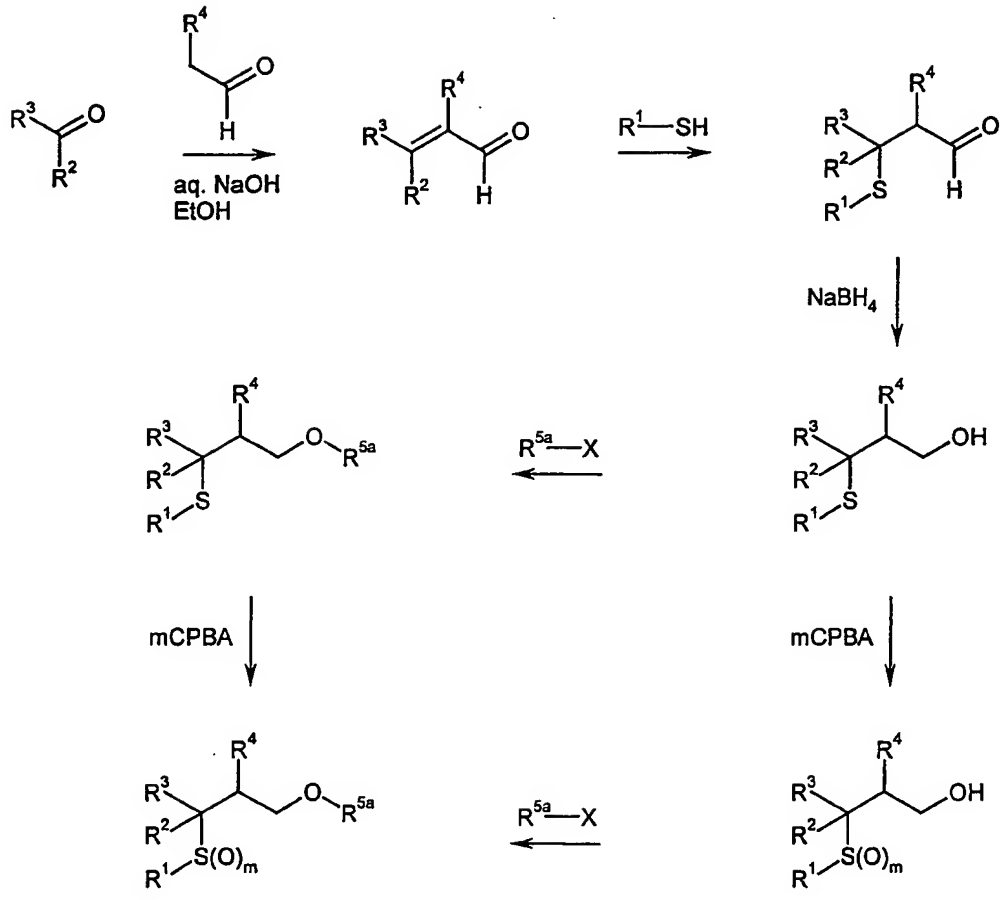
Die Umsetzungen erfolgen im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von –30°C bis +100°C, bevorzugt in einem Temperaturbereich von 0°C bis +60°C.

Die Umsetzungen können bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0,5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

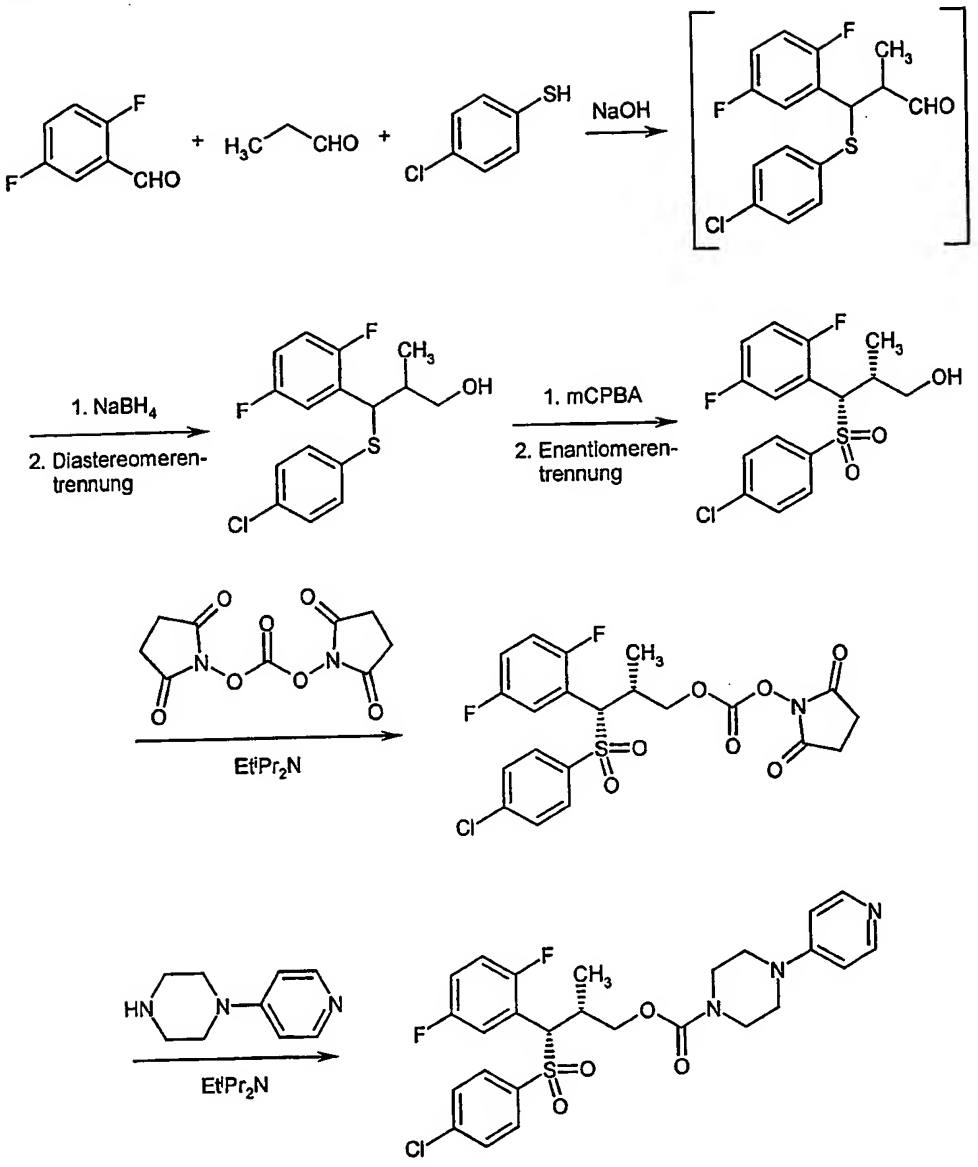
Bei Verbindungen der Formel (VII), worin Y^2 für Imidazolid steht, wird der Verfahrensschritt (VII) + (VIII) / (IX) → (X) / (XI) bevorzugt in Gegenwart äquivalenter Mengen von Trifluormethansulfonsäuremethylester oder Methyliodid als Katalysator durchgeführt.

Die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch die folgenden Formelschemata 1-4 veranschaulicht werden:

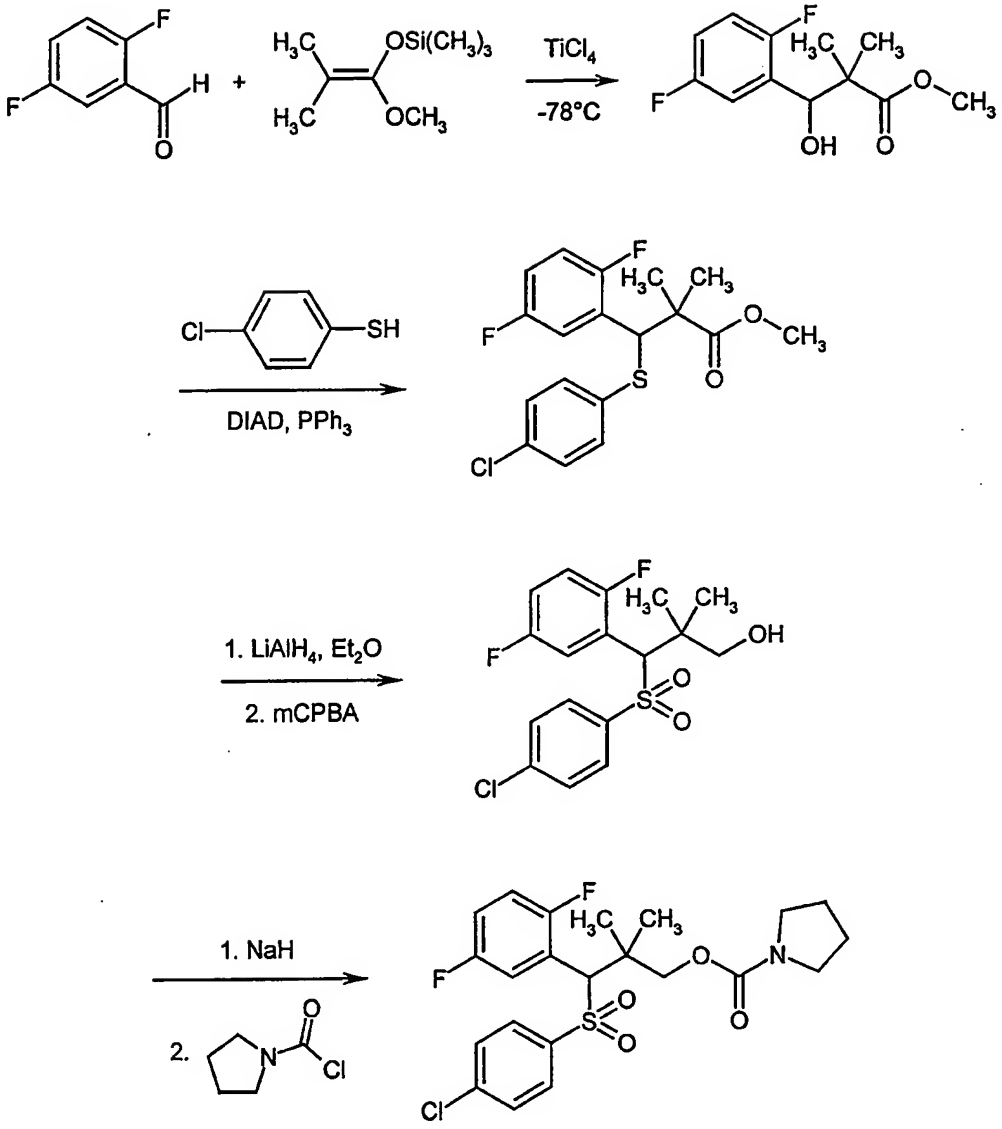
Schema 1



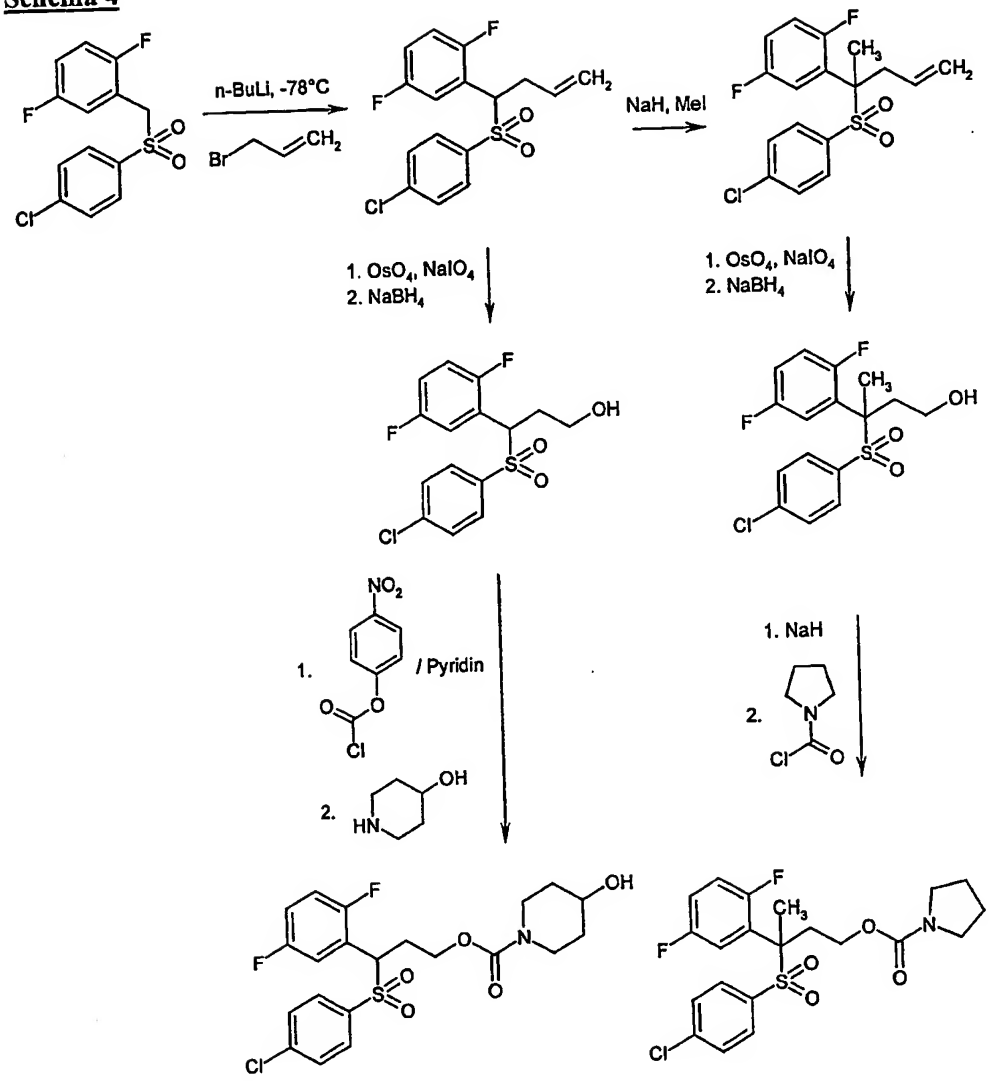
Schema 2


NaOH
1. NaBH4
2. Diastereomeren-trennung
1. mCPBA
2. Enantiomeren-trennung
EtiPr2N
EtiPr2N

Schema 3


F
H
O
F
+
H3C
OSi(CH3)3
H3C
OCH3
TiCl4
-78°C
F
H3C
CH3
F
O
CH3
OH
O
Cl
SH
DIAD, PPh3
F
H3C
CH3
F
O
CH3
S
O
Cl
1. LiAlH4, Et2O
2. mCPBA
F
H3C
CH3
OH
F
S
O
O
Cl
1. NaH
2.
O
N
Cl
F
H3C
CH3
F
O
N
S
O
O
O
Cl

Schema 4



[Abkürzungen: n-Bu = n-Butyl, DIAD = Diisopropylazodicarboxylat, Et = Ethyl, mCPBA = meta-Chlorperbenzoesäure, Me = Methyl, Ph = Phenyl, ^{i}Pr = Isopropyl].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches und pharmakokinetisches Wirkspektrum.

Sie eignen sich daher zur Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten bei Menschen und Tieren.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren γ-Sekretase.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung und/oder Prävention von neurodegenerativen Krankheiten, insbesondere der Alzheimerschen Krankheit eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften allein oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten die in Zusammenhang mit der vermehrten Bildung, Freisetzung, Akkumulation oder Ablagerung von amyloiden Peptiden, wie z.B. Aβ, stehen, insbesondere zur Behandlung oder Prophylaxe der Alzheimerschen Krankheit und / oder damit einhergehender kognitiver Störungen, die beispielsweise bei Situationen/Krankheiten/Syndromen auftreten wie „Mild cognitive impairment", altersassoziierte Lern- und Gedächtnisstörungen, altersassoziierte Gedächtnisverluste, Vaskuläre Demenz, Schädel-Hirn-Trauma, Schlaganfall, Demenz, die nach Schlaganfällen auftritt („post stroke dementia"), post-traumatisches Schädel-Hirn-Trauma, allgemeine Konzentrationsstörungen, Konzentrationsstörungen in Kindern mit Lern- und Gedächtnisproblemen, Attention Deficit Hyperactivity Disorder, Alzheimersche Krankheit, Demenz mit Lewy-Körperchen, Demenz mit Degeneration der Frontallappen einschließlich des Pick's Syndroms, Parkinsonsche Krankheit, Progressive nuclear palsy, Demenz mit corticobasaler Degeneration, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Huntingtonsche Krankheit, Multiple Sklerose, Thalamische Degeneration, Creutzfeld-Jacob-Demenz, HIV-Demenz oder Schizophrenie mit Demenz.

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden, die die Bildung, Freisetzung, Akkumulation oder Ablagerung von amyloiden Peptiden im Gehirn verhindern. Denkbar ist in diesem Zusammenhang die Kombination mit anderen Arzneimitteln, die Hemmer der

beta- oder gamma-Secretase sind, Arzneimittel die durch ihre Anwesenheit die Ablagerung von amyloiden Plaques erschweren, verzögern oder verhindern. Eine weitere Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ist möglich in Kombination mit einer Therapie, die eine erhöhte Immunantwort auf amyloide Peptide bewirkt.

Außerdem können die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen Arzneimitteln eingesetzt werden, welche die Lern- und Gedächtnisleistung steigern.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, vorzugsweise zusammen mit einem oder mehreren pharmakologisch unbedenklichen Hilfs- oder Trägerstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Der Wirkstoff kann systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck kann er auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat.

Für diese Applikationswege kann der Wirkstoff in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich bekannte, den Wirkstoff schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, wie z.B. Tabletten (nicht überzogene sowie überzogene Tabletten, z.B. mit magensaftresistenten Überzüge versehene Tabletten oder Filmtabletten), Kapseln, Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Lösungen und Aerosole.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder

unter Einschaltung einer Resorption (intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan, oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusionszubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten und sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen / -lösungen, Sprays; lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- und Augen-präparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, Milch, Pasten, Streupuder oder Implantate.

Die Wirkstoffe können in an sich bekannter Weise in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter nichttoxischer, pharmazeutisch geeigneter Hilfsstoffe. Hierzu zählen u.a. Trägerstoffe (z.B. mikrokristalline Cellulose), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren (z.B. Natriumdodecylsulfat), Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon), synthetische und natürliche Biopolymere (z.B. Albumin), Stabilisatoren (z.B.Antioxidantien wie Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie Eisenoxide) oder Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Im Allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 10 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,005 bis 3 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Menge etwa 0,001 bis 100 mg/kg, vorzugsweise etwa 0,005 bis 30 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen

ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozente; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

Abkürzungen:

CI	chemische Ionisation (bei MS)
DCI	direkte chemische Ionisation (bei MS)
DMF	*N,N*-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
d.Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
EI	Elektronenstoß-Ionisation (bei MS)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC-MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RT	Raumtemperatur
R_t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

Analytik-Methoden:

Methode 1:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 µm; Eluent A = 5 ml $HClO_4$/l H_2O, Eluent B = Acetonitril; Gradient: 0 min 2 % B, 0.5 min 2 % B, 4.5 min 90 % B, 9 min 90 % B; Fluss: 0.75 ml/min; Temp.: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 2:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Grom-Sil 120 ODS-4 HE 50 mm x 2 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05% Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 2.0 min 40 % B → 4.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 3:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Uptisphere C 18, 50 mm x 2.0 mm, 3.0 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 % B → 2.0 min 40 % B → 4.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 45°C; Fluss: 0.0 min 0.75 ml/min → 4.5 min 0.75 ml/min → 5.5 min 1.25 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Uptisphere HDO, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 L Wasser + 1 mL 50 %-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 L Acetonitril + 1 mL 50 %-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100 % A → 0.2 min 100 % A → 2.9 min 30 % A → 3.1 min 10 % A → 4.5 min 10 % A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 5:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 L Wasser + 1 mL 50 %-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 L Acetonitril + 1 mL 50 %-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100 % A → 0.2 min 100 % A → 2.9 min 30 % A → 3.1 min 10 % A → 4.5 min 10 % A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 6:

Instrument: Micromass Platform LCZ, mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Grom-SIL120 ODS-4 HE, 50 mm x 2.0 mm, 3 µm; Eluent A: 1 L Wasser + 1 mL 50 %-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 L Acetonitril + 1 mL 50 %-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 100 % A → 0.2 min 100 % A → 2.9 min 30 % A → 3.1 min 10 % A → 4.5 min 10 % A; Ofen: 55°C; Fluss: 0.8 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 7:

Instrument: Micromass Quattro LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A → 4.0 min 10 % A → 6.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 8:

Instrument: Micromass Platform LCZ, HP1100; Säule: Symmetry C18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure, Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90 % A → 4.0 min 10 % A → 6.0 min 10 % A; Ofen: 40°C; Fluss: 0.5 ml/min; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 9:

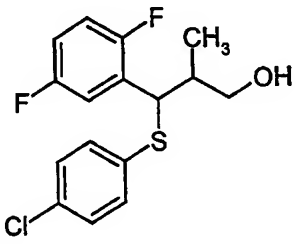
Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2790; Säule: Symmetry C 18, 50 mm x 2.1 mm, 3.5 µm; Eluent B: Acetonitril + 0.05 % Ameisensäure, Eluent A: Wasser + 0.05 % Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 5 %

B → 4.5 min 90 % B → 5.5 min 90 % B; Ofen: 50°C; Fluss: 1.0 ml/min; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen:

Beispiel 1A

3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol



500 mg (3,45 mmol) 2,5-Difluorbenzaldehyd und 204 mg (3,45 mmol) Propionaldehyd werden in 3 ml Ethanol gelöst und mit 0,165 ml 10 %-iger Natronlauge versetzt und 24 h bei RT gerührt. Danach werden 712 mg (4,83 mmol) 4-Chlorthiophenol langsam bei RT zugegeben. Nach weiteren 20 h wird die Reaktionslösung mit 130 mg (3,45 mmol) Natriumborhydrid versetzt, wobei die Menge in zwei gleich große Portionen geteilt und im Abstand von 0,5 h zugegeben wird. Es wird 3,5 h nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird die Lösung mit 10 ml Eiswasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird mit wenig Cyclohexan aufgenommen und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel Cyclohexan/2 bis 5 % Essigsäureethylester). Die produkthaltigen Fraktionen werden zusammengegeben, eingeengt und im Hochvakuum getrocknet. Man erhält 542 mg (45 % d.Th.) eines farblosen, öligen Produktes, das aus einem Gemisch der beiden Diastereomere (jeweils ca. 50 % Anteil) besteht.

MS (CI): m/z = 346 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.4-7.0 (7H), 4.8-4.5 (2H), 3.65-3.1 (2H), 2.2-2.0 (1H), 1.1 (d, 3H, Diastereomer A), 0.8 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 1A-1

Aus dem Gemisch der Diastereomere des Beispiels 1A wird durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC (Kromasil 100 C18, Laufmittel 30 Vol.-% Wasser/70 Vol.-% Acetonitril) als zuerst eluierende Komponente das reine Diastereomer A (in racemischer Form) gewonnen.

MS (CI): m/z = 346 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.35-7.2 (m, 5H), 7.2-7.0 (m, 2H), 4.75 (t, 1H), 4.6 (d, 1H), 3.6 (t, 2H), 2.2-2.1 (m, 1H), 0.8 (d, 3H).

Beispiel 1A-2

Aus dem Gemisch der Diastereomere des Beispiels 1A wird durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC (Kromasil 100 C18, Laufmittel 30 Vol.-% Wasser/70 Vol.-% Acetonitril) als später eluierende Komponente das reine Diastereomer B (in racemischer Form) gewonnen.

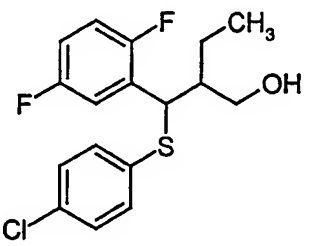
MS (CI): m/z = 346 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.35-7.25 (m, 5H), 7.2-7.05 (m, 2H), 4.7-4.6 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.2-2.05 (m, 1H), 1.1 (d, 3H).

In analoger Weise werden erhalten:

Beispiel 2A

2-[[(4-Chlorphenyl)sulfanyl](2,5-difluorphenyl)methyl]-1-butanol



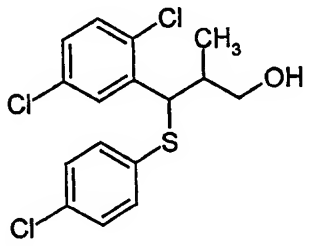
Man erhält 1,15 g (68 % d.Th.) eines farblosen, öligen Produktes, das aus einem Gemisch der beiden Diastereomere (ca. 60 % Diastereomer A, 40 % Diastereomer B) besteht.

MS (CI): m/z = 360 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.4-7.0 (7H), 4.75-4.6 (2H), 3.8-3.2 (2H), 2.0-1.1 (3H), 0.9 (t, 3H, Diastereomer A), 0.8 (t, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 3A

3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-dichlorphenyl)-2-methyl-1-propanol



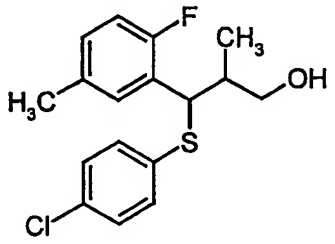
Ausgehend von 846 mg (4,74 mmol) 2,5-Dichlorbenzaldehyd werden 869 mg (50 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 54 % Diastereomer A, 46 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

MS (CI): m/z = 378 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.6-7.15 (7H), 4.95-4.5 (2H), 3.7-3.2 (2H), 2.2-2.05 (1H), 1.0 (d, 3H, Diastereomer A), 0.8 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 4A

3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2-fluor-5-methylphenyl)-2-methyl-1-propanol



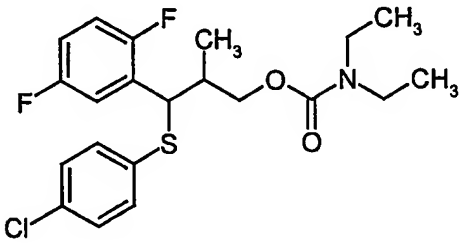
Das Produkt wird als Gemisch der Diastereomere (ca. 55 % Diastereomer A, 45 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

MS (CI): m/z = 342 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.3- 6.9 (7H), 4.7-4.5 (2H), 3.6-3.1 (2H), 2.2 (s, 3H), 2.15-2.05 (1H), 1.1 (d, 3H, Diastereomer A), 0.8 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 5A

3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-N,N-diethyl-carbamat



Eine Lösung von 304 mg (0,74 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 1A) in einem Gemisch von 3,6 ml Tetrahydrofuran und 0,55 ml Acetonitril wird erst mit 62 mg (0,78 mmol) Pyridin und anschließend bei 0°C langsam mit 182 mg (0,85 mmol) 4-Nitrophenylchlorformiat versetzt. Es wird zunächst bei RT über Nacht und anschließend 4 h bei 55°C gerührt. Bei RT wird eine Lösung von 328 mg (4,44 mmol) Diethylamin in 5 ml THF zuge-

tropft und 3 h bei RT und anschließend 3 h bei 50°C nachgerührt. Zur Aufarbeitung wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen. und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und eingeengt. Das Rohprodukt wird zuerst an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan/1 bis 5 % Essigsäureethylester) und anschließend per HPLC nachgereinigt. Man erhält 122 mg (38 % d.Th.) eines farblosen, öligen Produktes, das aus einem Gemisch der beiden Diastereomere (ca. 55 % Diastereomer A, 45 % Diastereomer B) besteht.

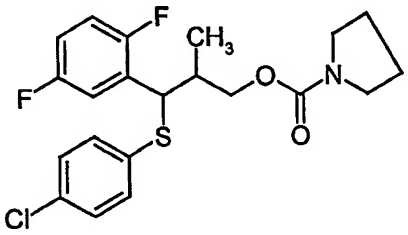
MS (ESI): m/z = 428 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.4-7.0 (7H), 4.6-4.5 (1H), 4.2-3.7 (2H), 3.25-3.1 (4H), 2.4 (1H), 1.1 (d, 3H, Diastereomer A), 1.1-0.95 (6H), 0.85 (d, 3H, Diastereomer B).

In analoger Weise wird erhalten:

Beispiel 6A

3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-1-pyrrolidincarboxylat



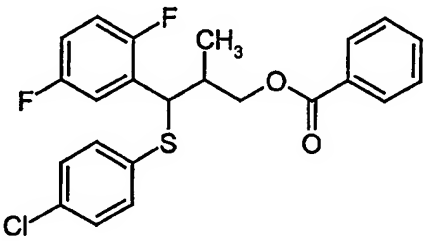
Man erhält 540 mg eines farblosen, öligen Produktes (87 % d.Th.), das aus einem Gemisch der beiden Diastereomere (ca. 60 % Diastereomer A, 40 % Diastereomer B) besteht.

MS (ESI): m/z = 426 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.4-7.0 (7H), 4.6-4.5 (1H), 4.2-3.7 (2H), 3.25-3.1 (4H), 2.55-2.35 (1H), 1.8 (4H), 1.15 (d, 3H, Diastereomer A), 0.9 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 7A

3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropylbenzoat



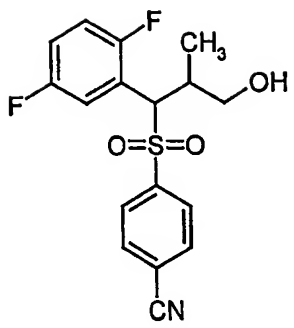
Eine Lösung von 86 mg (0,26 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 1A) in 0,5 ml Pyridin wird bei RT mit 55 mg (0,39 mmol) Benzoylchlorid versetzt und 2 Stunden gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen und mit 2 %-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und per präparativer HPLC gereinigt. Es werden 78 mg (69 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 50 % Diastereomer A, 50 % Diastereomer B) erhalten.

MS (CI): m/z = 450 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.0-7.0 (12H), 4.75-4.65 (1H), 4.55-4.0 (2H), 2.7-2.5 (1H), 1.3 (d, 3H, Diastereomer A), 1.0 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 8A

4-{[1-(2,5-Difluorphenyl)-3-hydroxy-2-methylpropyl]sulfonyl}benzonitril



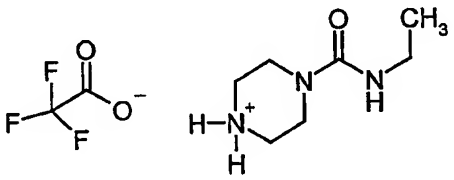
Die Verbindung wird analog zur Vorschrift des Beispiels 1A und des Beispiels 1 hergestellt [das als Ausgangsmaterial dienende p-Cyanothiophenol wird nach *J. Org. Chem.* 54, 4458-4462 (1998) hergestellt]. Das nach Oxidation erhaltene Endprodukt wird ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Umsetzung eingesetzt.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.23 und 4.30 min. (Diastereomerengemisch)

MS (ESI pos.): m/z = 352 $[M+H]^+$.

Beispiel 9A

N-Ethyl-1-piperazincarboxamid-Trifluoracetat



Man versetzt 800 mg (0,80 mmol) p-Nitrophenylcarbonat-Wang-Polystyrol-Harz (Fa. Novabiochem) mit einer Lösung von 0,3 ml (4,00 mmol) Piperazin in 15 ml N,N-Dimethylformamid und schüttelt die Mischung 16 h bei Raumtemperatur. Das Harz wird abfiltriert und mehrmals mit N,N-Dimethylformamid, Methanol und Dichlormethan gewaschen. Anschließend wird eine Lösung von 0,32 ml (4,00 mmol) Ethylisocyanat in 5 ml THF zugegeben und mit 10 mg (0,08 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin versetzt. Man schüttelt 16 h bei Raumtemperatur, filtriert anschließend das Harz ab und wäscht mehrmals mit N,N-Dimethylformamid, Methanol und Dichlor-

methan. Zur Abspaltung des Produkts vom Trägerharz behandelt man mit 20 ml Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1 v/v) für 1 h bei Raumtemperatur, filtriert vom Polymer ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Das Produkt ist rein genug für weitere Umsetzungen.

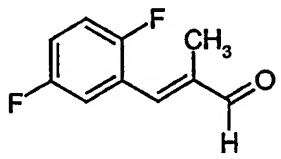
MS (ESI pos.): m/z = 158 $[M+H]^+$.

Beispiel 10A

3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1-propanol

Stufe a):

3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-2-propenal



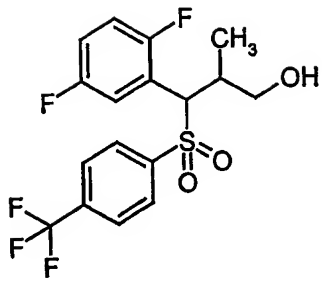
75 g (528 mmol) 2,5-Difluorbenzaldehyd und 30,6 g (528 mmol) Propional werden in 450 ml Ethanol gelöst, unter Eiskühlung mit 25 ml (62,5 mmol) 2,5 M Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird auf Eiswasser/Salzsäure gegossen, in Ethylacetat aufgenommen, mit Wasser gewaschen und eingeengt. Anschließende Chromatographie (Kieselgel, Laufmittel: Petrolether) liefert 55,2 g (55 % d.Th.) der Titelverbindung.

MS (EI): m/z = 182 $[M]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 9.6 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.3-7.2 (m, 1H), 7.15-7.05 (m, 2H), 2.05 (s, 3H).

Stufe b):

3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1-propanol

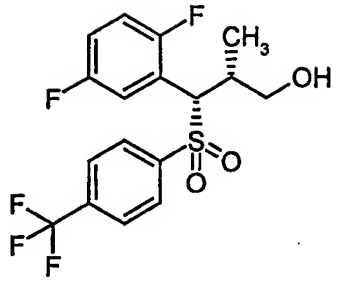


Zu einer Lösung von 657 mg (3,61 mmol) 3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-2-propenal in 5 ml Ethanol bei 0°C werden 0,22 ml (0,44 mmol) 2 M Natronlauge und 900 mg (5,05 mmol) 4-Trifluormethylthiophenol gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird im Eisbad gekühlt, langsam portionsweise mit 150 mg (3,97 mmol) Natriumborhydrid versetzt und 9 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit 15 ml Dichlormethan verdünnt, auf 0°C gekühlt, mit 3,56 g (70% Reinheit; 14,4 mmol) 3-Chlorperbenzoesäure in zwei Portionen mit einer Stunde Abstand versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Reinigung mittels präparativer HPLC (RP18-Säule, Eluent Acetonitril/Wasser) liefert 907 mg (64 % d.Th.) der Titelverbindung als Diastereomerengemisch.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.82$ min, m/z = 417 $[M+Na]^+$.

Beispiel 10A-1

(2*R*,3*S*)- 3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-1-propanol



Aus dem Gemisch der Diastereomere des Beispiels 10A wird durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC (Kromasil 60 Si, Laufmittel 90 Vol.-% iso-Hexan/10 Vol.-% Isopropanol) als später eluierende Komponente das reine Diastereomer B in racemischer Form gewonnen. Aus dem Racemat des Diastereomers B wird anschließend durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AD, Laufmittel Ethanol) als später eluierende Komponente die Titelverbindung als reines Enantiomer gewonnen.

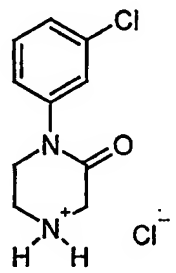
MS (ESI): m/z = 417 $[M+Na]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.85 (d, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.4-7.3 (m, 1H), 7.25-7.1 (m, 1H), 7.05-6.9 (m, 1H), 4.8-4.65 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.1-3.0 (m, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

Die folgenden Ausgangsverbindungen werden gemäß der jeweils aufgeführten Literaturstelle hergestellt:

Beispiel 11A

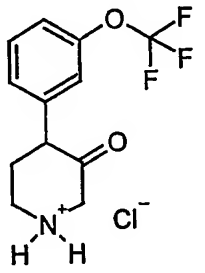
1-(3-Chlorphenyl)-2-piperazinon-Hydrochlorid



Die Titelverbindung wird nach *Tetrahedron Lett.* 39, 7459-7562 (1998) erhalten.

Beispiel 12A

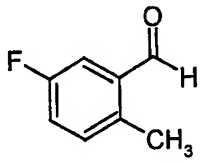
1-(3-Trifluormethoxyphenyl)-2-piperazinon-Hydrochlorid



Die Titelverbindung wird auf analoge Weise zu Beispiel 11A erhalten.

Beispiel 13A

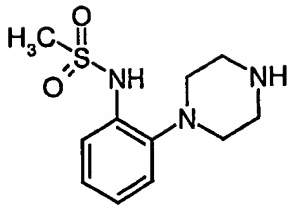
5-Fluor-2-methylbenzaldehyd



Die Titelverbindung wird nach *J. Am. Chem. Soc.* 90, 6712-6717 (1968) erhalten.

Beispiel 14A

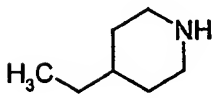
N-[2-(1-Piperazinyl)phenyl]methansulfonamid



Die Titelverbindung wird nach *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 8, 1851-1856 (1998) erhalten.

Beispiel 15A

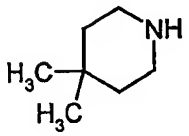
4-Ethylpiperidin



Die Titelverbindung wird nach *J. Heterocycl. Chem.* 13, 955-960 (1976) erhalten.

Beispiel 16A

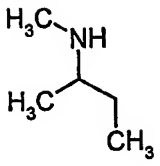
4,4-Dimethylpiperidin



Die Titelverbindung wird nach *J. Med. Chem.* 8, 766-776 (1965) erhalten.

Beispiel 17A

N-Methyl-2-butanamin

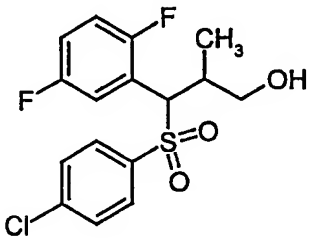


Die Titelverbindung wird nach *J. Am. Chem. Soc.* 77, 3061-3067 (1955) erhalten.

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol



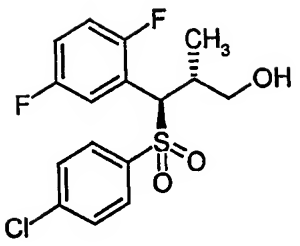
3,75 g (10,94 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 1A) werden in 60 ml Methylenchlorid gelöst und bei RT langsam mit 5,40 g (70 % Reinheit; 21,9 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach zwei Stunden wird die Reaktionslösung mit 200 ml 2,5 %-iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und an Kieselgel chromatographiert (Laufmittel: Cyclohexan/2 bis 20 % Essigsäureethylester). Es werden 3,7 g (90 % rein per HPLC, 84 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 45 % Diastereomer A, 55 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten. Durch nochmalige Chromatographie kann 100 % reines Produkt erhalten werden.

MS (CI): m/z = 378 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.6 (s, 2H), 7.5 (s, 2H), 7.4-7.0 (3H), 4.95-4.6 (2H), 3.65-3.0 (2H), 2.7-2.5 (1H), 1.4 (d, 3H, Diastereomer A), 0.95 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 1-1

rac-(2*R*,3*R*)- 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol



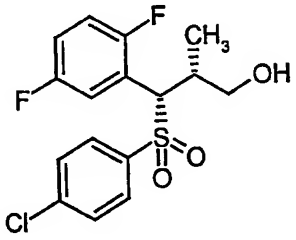
Die Titelverbindung wird in analoger Weise aus Beispiel 1A-1 erhalten.

MS (CI): m/z = 378 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.6 (s, 4H), 7.45-7.35 (m, 1H), 7.3-7.05 (m, 2H), 4.95 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 3.6-3.45 (m, 1H), 3.4-3.3 (m, 1H), 2.8-2.65 (m, 1H), 0.95 (d, 3H).

Beispiel 1-2

rac-(2*R*,3*S*)- 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol



Die Titelverbindung wird in analoger Weise aus Beispiel 1A-2 erhalten.

MS (CI): m/z = 378 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.55 (s, 4H), 7.4-7.3 (m, 1H), 7.25-7.1 (m, 1H), 7.1-6.95 (m, 1H), 4.75-4.65 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.1-2.95 (m, 1H), 2.75-2.6 (m, 1H), 1.4 (d, 3H).

Beispiel 1-3

Aus dem Racemat des Beispiels 1-1 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralcel OD, Laufmittel 75 Vol.-% iso-

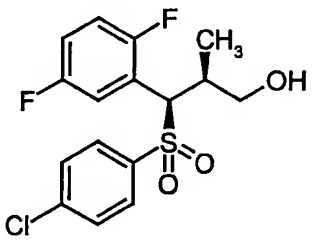
Hexan/25 Vol.-% Isopropanol) als schneller eluierende Komponente das reine Enantiomer 1 gewonnen werden.

Beispiel 1-4

Aus dem Racemat des Beispiels 1-1 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralcel OD, Laufmittel 75 Vol.-% iso-Hexan/25 Vol.-% Isopropanol) als später eluierende Komponente das reine, dem Beispiel 1-3 komplementäre Enantiomer 2 gewonnen werden.

Beispiel 1-5

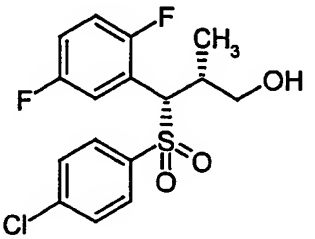
(2*S*,3*R*)- 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol



Aus dem Racemat des Beispiels 1-2 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AD, Laufmittel Ethanol) als schneller eluierende Komponente das reine Enantiomer 3 gewonnen werden.

Beispiel 1-6

(2*R*,3*S*)- 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol

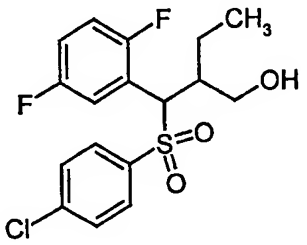


Aus dem Racemat des Beispiels 1-2 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AD, Laufmittel Ethanol) als später eluierende Komponente das reine, dem Beispiel 1-5 komplementäre Enantiomer 4 gewonnen werden, dessen Absolutkonfiguration durch Einkristall-Röntgenstrukturanalyse bestimmt wurde.

In analoger Weise werden erhalten:

Beispiel 2

2-[[(4-Chlorphenyl)sulfonyl](2,5-difluorphenyl)methyl]-1-butanol



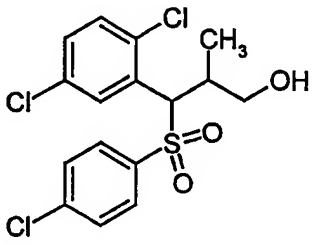
Durch Oxidation von 1,14 g 2-[[(4-Chlorphenyl)sulfanyl](2,5-difluorphenyl)methyl]-1-butanol (Beispiel 2A) werden 915 mg (77 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 60 % Diastereomer A, 40 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

MS (CI): m/z = 392 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.6-7.5 (4H), 7.4-6.95 (3H), 5.0-4.5 (2H), 3.85-3.0 (2H), 2.6-2.4 (1H), 2.0-1.0 (2H), 0.95 (t, 3H, Diastereomer A), 0.85 (t, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 3

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-dichlorphenyl)-2-methyl-1-propanol



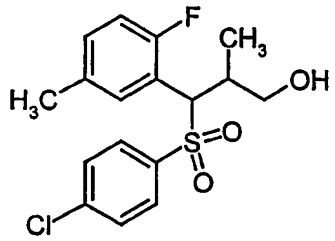
Durch Oxidation von 855 mg (80 % rein, 1,89 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-dichlorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 3A) werden 550 mg (74 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 60 % Diastereomer A, 40 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

MS (CI): m/z = 410 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.7-7.25 (7H), 5.15-4.65 (2H), 3.7-2.95 (2H), 2.85-2.5 (1H), 1.4 (d, 3H, Diastereomer A), 0.9 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 4

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2-fluor-5-methylphenyl)-2-methyl-1-propanol



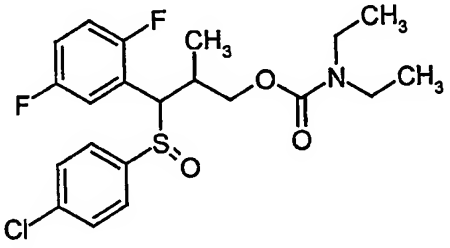
Durch Oxidation von 740 mg (80 % rein, 1,89 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2-fluor-5-methylphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 4A) werden 550 mg (70 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 57 % Diastereomer A, 43 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

MS (CI): m/z = 374 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.6-6.7 (7H), 4.9-4.6 (2H), 3.55-3.0 (2H), 2.75-2.55 (1H), 2.35-2.25 (3H), 1.4 (d, 3H, Diastereomer A), 0.95 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 5

3-[(4-Chlorphenyl)sulfinyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-N,N-diethyl-carbamat



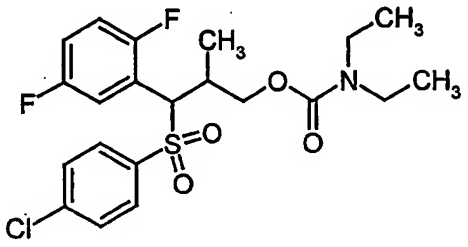
100 mg (0,23 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-propyl-N,N-diethylcarbamat (Beispiel 5A) werden in 1,5 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0°C langsam mit 58 mg (70 % rein; 0,23 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure versetzt. Nach 30 Minuten wird die Reaktionslösung mit 5 ml 2,5 %-iger Natrium-hydrogencarbonat-Lösung versetzt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase dreimal mit Methylenchlorid nachextrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, eingeengt und mittels präparativer HPLC gereinigt. Alle Fraktionen mit korrekter Molmasse laut LC/MS, die eines der Produkt-Isomeren enthalten, werden vereinigt. Es werden 82 mg (79 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der vier Diastereomere als farbloses Öl erhalten.

MS (CI): m/z = 461 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.65-6.8 (7H), 4.6-4.5 (1H), 5.0-3.5 (3H), 3.4-3.0 (4H), 2.9-2.6 (1H), 1.6-0.8 (9H).

Beispiel 6

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-N,N-diethylcarbamat



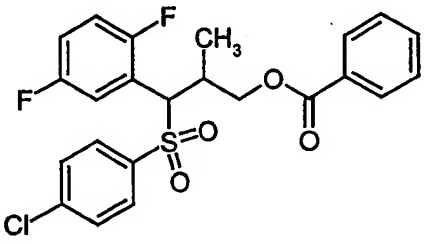
Analog zur Durchführung der Oxidation in Beispiel 1 werden ausgehend von 800 mg (1,87 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-N,N-diethylcarbamat (Beispiel 5A) insgesamt 676 mg (77 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 54 % Diastereomer A, 46 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

MS (ESI): m/z = 460 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.7-7.5 (4H), 7.5-6.9 (3H), 4.9-4.65 (1H), 4.2-3.55 (2H), 3.3-2.8 (5H), 1.45 (d, 3H, Diastereomer A), 1.15-0.9 (6H Diastereomer A und B + 3H Diastereomer B).

Beispiel 7

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropylbenzoat



Analog zur Durchführung der Oxidation in Beispiel 1 werden ausgehend von 65 mg (0,15 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-ben-

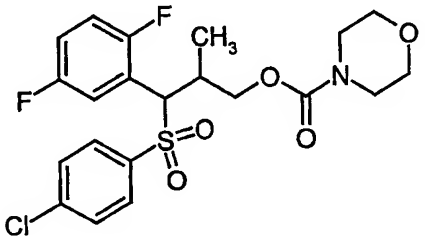
zoat (Beispiel 7A) insgesamt 59 mg (84 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 46 % Diastereomer A, 54 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

MS (CI): m/z = 450 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.0-6.9 (12H), 5.1-4.9 (1H), 4.5-3.9 (2H), 3.2-3.05 (1H), 1.55 (d, 3H, Diastereomer A), 1.1 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 8

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-4-morpholin-carboxylat



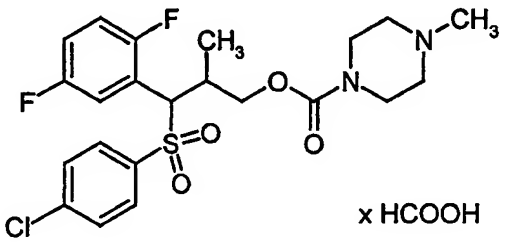
Analog der Vorschrift in Beispiel 5A werden ausgehend von 70 mg (0,19 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 1) insgesamt nach Reinigung über präparative HPLC 26 mg (28 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 40 % Diastereomer A, 60 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

MS (ESI): m/z = 474 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 7.65-7.3 (4H), 7.2-6.8 (3H), 4.9-4.7 (1H), 4.35-3.8 (2H), 3.7-3.55 (4H), 3.45-3.3 (4H), 3.15-3.0 (1H), 1.5 (d, 3H, Diastereomer A), 1.1 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 9

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-4-methyl-1-piperazincarboxylat-Formiatsalz



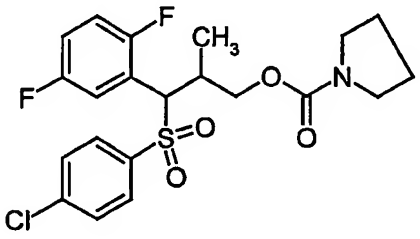
Analog der Vorschrift in Beispiel 5A werden ausgehend von 70 mg (0,19 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 1) insgesamt nach Reinigung über präparative HPLC 20 mg (19 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 50 % Diastereomer A, 50 % Diastereomer B) als Ameisensäure-Salz (aus der HPLC) erhalten.

MS (ESI): m/z = 487 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, CD_3OD): δ = 8.2 (1H, Formiat), 7.65-7.3 (4H), 7.2-6.8 (3H), 4.9-4.7 (1H), 4.35-3.8 (2H), 3.6-3.5 (4H), 3.15-3.0 (1H), 2.9-2.7 (4H), 2.6 (3H), 1.5 (d, 3H, Diastereomer A), 1.1 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 10

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-1-pyrrolidin-carboxylat



Analog der Vorschrift zur Oxidation in Beispiel 1 werden ausgehend von 85 mg (0,2 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-1-pyrrolidincarboxylat (Beispiel 6A) insgesamt nach Reinigung über präparative HPLC 72 mg (79 % d.Th.) des Produktes als Gemisch der Diastereomere (ca. 43 % Diastereomer A, 47 % Diastereomer B) als farbloses Öl erhalten.

MS (ESI): m/z = 458 $[M+H]^+$

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.7-6.9 (7H), 4.9-4.7 (1H), 4.15-3.6 (2H), 3.3-3.1 (4H), 3.05-2.9 (1H), 1.9-1.7 (4H), 1.45 (d, 3H, Diastereomer A), 1.0 (d, 3H, Diastereomer B).

Beispiel 10-1

Aus dem Gemisch der Diastereomere des Beispiels 10 wird durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC (Kromasil 100 C18, Laufmittel 50 Vol.-% Acetonitril/50 Vol.-% Wasser) als zuerst eluierende Komponente das reine Diastereomer A (in racemischer Form) gewonnen.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.6 (m, 4H), 7.35 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.0 (m, 1H), 4.7 (d, J=9Hz, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.65 (dd, 1H), 3.3-3.1 (4H), 3.0 (m, 1H), 1.9-1.7 (4H), 1.45 (d, 3H).

Beispiel 10-2

Aus dem Gemisch der Diastereomere des Beispiels 10 wird durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC (Kromasil 100 C18, Laufmittel 50 Vol.-% Acetonitril/50 Vol.-% Wasser) als später eluierende Komponente das reine Diastereomer B (in racemischer Form) gewonnen.

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.65 (m, 4H), 7.4 (m, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 4.85 (d, J=7Hz, 1H), 4.1-3.95 (2H), 3.2-3.1 (4H), 2.95 (m, 1H), 1.85-1.7 (4H), 1.0 (d, 3H).

Beispiel 10-3

Aus dem Diastereomer A des Beispiels 10-1 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AS, Laufmittel 87 % iso-

Hexan/13 % Ethanol) das schneller eluierende Enantiomer 1 gewonnen werden.

Beispiel 10-4

Aus dem Diastereomer A des Beispiels 10-1 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AS, Laufmittel 87 % iso-Hexan/13 % Ethanol) das dem Beispiel 10-3 komplementäre, später eluierende Enantiomer 2 gewonnen werden.

Beispiel 10-5

Aus dem Diastereomer B des Beispiels 10-2 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AS, Laufmittel 87 % iso-Hexan/13 % Ethanol) das schneller eluierende Enantiomer 3 gewonnen werden.

Beispiel 10-6

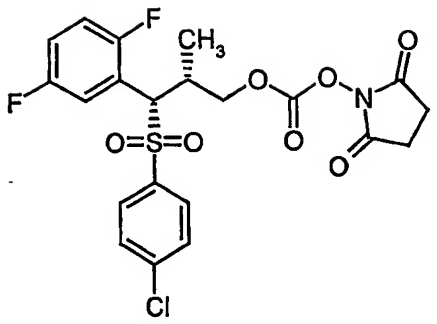
Aus dem Diastereomer B des Beispiels 10-2 kann durch weitere Auftrennung mittels präparativer HPLC an chiraler Phase (Daicel Chiralpak AS, Laufmittel 87 % iso-Hexan/13 % Ethanol) das dem Beispiel 10-5 komplementäre, später eluierende Enantiomer 4 gewonnen werden.

Beispiel 11

(2R,3S)-3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl 4-(4-pyridinyl)-1-piperazincarboxylat

Stufe a):

1-[({[(2R,3S)-3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]-oxy}carbonyl)oxy]-2,5-pyrrolidindion

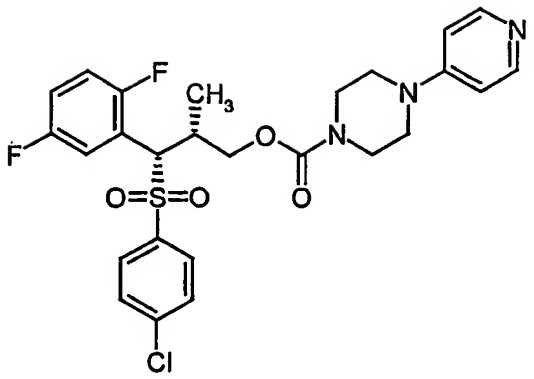


Zu einer Lösung von 1,00 g (2,77 mmol) (2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 1-6) in 7,5 ml Acetonitril werden 1,45 ml (8,32 mmol) Diisopropylethylamin und 1,06 g (4,16 mmol) N,N'-Disuccidinylcarbonat gegeben. Die Mischung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Ethylacetat extrahiert und die so erhaltenen organischen Phasen vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Produkt ist rein genug für weitere Umsetzungen. Es werden 1,45 g (75 % d.Th.) eines cremefarbenen Feststoffs erhalten.

LC/MS (Methode 2): $R_t = 3.67$ min, m/z = 502 $[M+H]^+$.

Stufe b):

(2R,3S)-3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl 4-(4-pyridinyl)-1-piperazincarboxylat



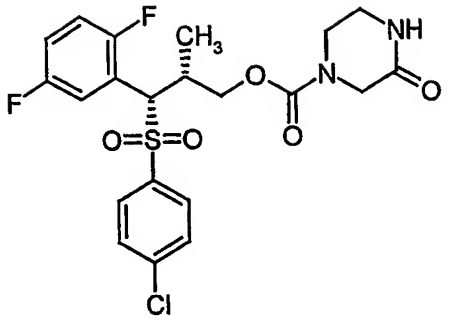
Eine Lösung von 50 mg (0,10 mmol) 1-[({[(2R,3S)-3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl]oxy}carbonyl)oxy]-2,5-pyrrolidindion und 0,78 ml (0,45 mmol) Diisopropylethylamin in 1 ml Dichlormethan wird mit einer Lösung von 20 mg (0,12 mmol) 1-(4-Pyridyl)-piperazin in 1 ml Dichlormethan versetzt. Die Mischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Das Rohgemisch wird durch präparative HPLC getrennt. Man erhält 25 mg (46 % d.Th.) eines farblosen Öls.

^{1}H-NMR (200 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.51-8.22 (m, 3H), 7.55-7.22 (m, 4H), 7.02-6.88 (m, 1H), 6.83-6.62 (m, 3H), 4.53 (d, 1H), 4.13 (dd, 1H), 3.85 (dd, 1H), 3.72-3.41 (br, 8H), 3.15-2.92 (m, 1H), 1.51 (d, 1H).

LC/MS (Methode 3): R_t = 2.85 min, m/z = 550 $[M+H]^+$.

Beispiel 12

(2R,3S)-3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-3-oxo-1-piperazincarboxylat



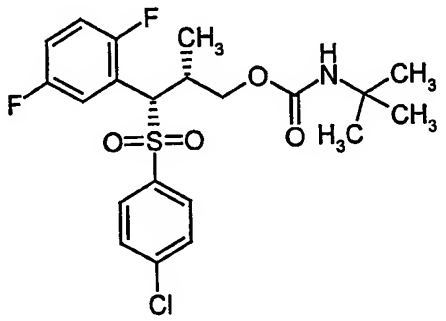
Die Verbindung wird analog zu obenstehendem Beispiel 11 erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.50 (d, 2H), 7.42-7.24 (m, 3H), 6.98-6.87 (m, 1H), 6.78-6.63 (m, 1H), 6.21-6.07 (br, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.28-3.92 (m, 3H), 3.82 (dd, 1H), 3.70-3.53 (br, 2H), 3.45-3.81 (br, 2H), 3.07-2.92 (m, 1H), 1.58 (d, 1H).

LC/MS (Methode 3): R_t = 3.37 min, m/z = 487 $[M+H]^+$.

Beispiel 13

(2R,3S)-3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl-tert.-butylcarbamat



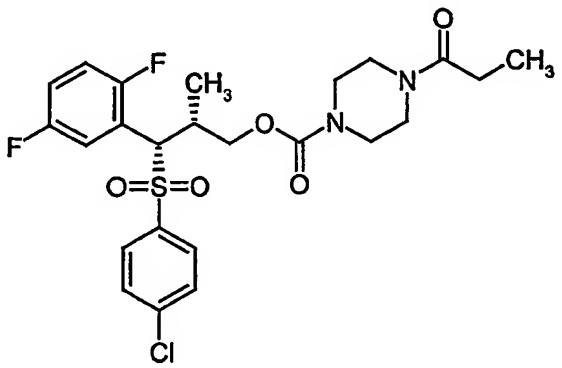
Die Verbindung wird analog zu obenstehendem Beispiel 11 erhalten.

^{1}H-NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.48 (d, 2H), 7.48-7.24 (m, 3H), 6.95-6.85 (m, 1H), 6.72-6.63 (m, 1H), 4.60-4.50 (m, 2H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.74 (dd, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 1.52 (d, 1H), 1.28 (s, 9H).

LC/MS (Methode 3): R_t = 4.27 min, m/z = 460 $[M+H]^+$.

Beispiel 14

(2R,3S)-3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl 4-propionyl-1-piperazincarboxylat



Die Verbindung wird analog zu obenstehendem Beispiel 11 erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.49 (d, 2H), 7.42-7.27 (m, 3H), 6.98-6.88 (m, 1H), 6.77-6.67 (m, 1H), 4.53 (d, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.68-3.52 (br, 4H), 3.51-3.23 (br, 4H), 3.07-2.92 (m, 1H), 2.47 (q, 2H), 1.58 (d, 1H), 1.17 (t, 3H).

LC/MS (Methode 3): R_t = 3.73 min, m/z = 5.29 $[M+H]^+$.

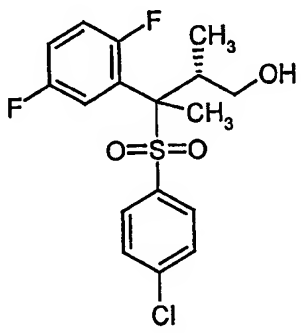
Es wird hierbei das Trifluoracetat von 1-Propionylpiperazin eingesetzt, welches wie folgt gewonnen wird:

Man versetzt 1,00 g (1,00 mmol) p-Nitrophenylcarbonat-Wang-Polystyrol-Harz (Fa. Novabiochem) mit einer Lösung von 0,39 ml (5,00 mmol) Piperazin in 20 ml N,N-Dimethylformamid und schüttelt die Mischung 16 h bei Raumtemperatur. Das Harz wird abfiltriert und mehrmals mit N,N-Dimethylformamid, Methanol und Dichlormethan gewaschen. Anschließend wird eine Lösung von 0,65 g (7,00 mmol) Propionsäurechlorid in 5 ml THF zugegeben und mit 1,2 ml (7,00 mmol) Diisopropylethylamin versetzt. Man schüttelt 16 h bei Raumtemperatur, filtriert anschließend das Harz ab und wäscht mehrmals mit N,N-Dimethylformamid, Methanol und Dichlormethan. Zur Abspaltung des Produkts vom Trägerharz behandelt man mit 20 ml

Trifluoressigsäure/Dichlormethan (1:1 v/v) für 1 h bei Raumtemperatur, filtriert vom Polymer ab und engt das Filtrat im Vakuum ein. Das Produkt ist rein genug für die folgende Umsetzung.

Beispiel 15

(2R)-3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-butanol

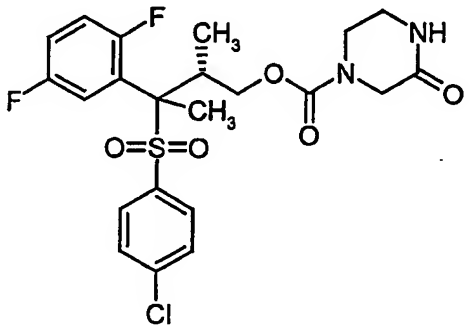


Zu einer Lösung von 1,2 g (3,33 mmol) (2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 1-6) in 10 ml DMF werden 0,45 g (6,65 mmol) Imidazol gegeben und nach 5 min Rühren bei Raumtemperatur 1,00 g (6,65 mmol) tert.-Butyldimethylsilylchlorid zugefügt. Man lässt 2 h bei Raumtemperatur rühren, verdünnt anschließend mit 50 ml Ethylacetat und wäscht dreimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Zu einer Lösung des so erhaltenen Zwischenprodukts in 15 ml THF werden portionsweise 0,66 g (16,6 mmol) Natriumhydrid (60%-ig in Mineralöl) eingetragen. Man lässt 30 min bei Raumtemperatur rühren, gibt dann 1,05 ml (16,6 mmol) Methyliodid zu und lässt weitere 16 h bei Raumtemperatur rühren. Der Ansatz wird anschließend im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird in 10 ml einer 1 M Lösung von Tetrabutylammoniumfluorid in THF aufgenommen. Man lässt 2 h bei Raumtemperatur rühren, dampft im Vakuum ein und reinigt das Rohprodukt durch präparative HPLC. Man erhält 985 mg (79 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.62$ min, $m/z = 375$ $[M+H]^+$.

Beispiel 16

(2R)-3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylbutyl 3-oxo-1-piperazincarboxylat



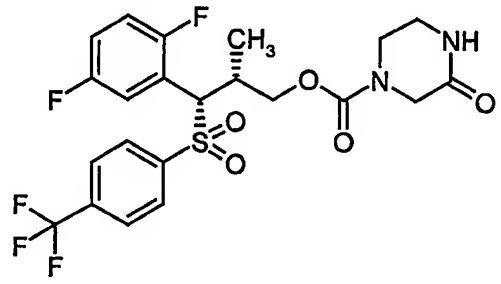
Die Verbindung wird analog zu Beispiel 11 und 12 aus (2R)-3-[(4-Chlorphenyl)-sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-butanol (Beispiel 15) erhalten.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.38-7.23 (m, 4H), 7.09-6.95 (m, 2H), 6.89-6.70 (m, 1H), 5.97-5.88 (br, 1H), 5.03-4.89 (br, 1H), 4.37 (dd, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.80-3.72 (m, 2H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 0.89 (d, 3H).

LC/MS (Methode 4): R_t = 4.12 min, m/z = 501 $[M+H]^+$.

Beispiel 17

(2R,3S)-3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}-propyl 3-oxo-1-piperazincarboxylat



46,0 mg (0,12 mmol) (2*R*,3*S*)-3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-3-{[4-(trifluormethyl)-phenyl]sulfonyl}-1-propanol (Beispiel 10A-1) werden in 2,0 ml Acetonitril gelöst, mit 0,06 ml (0,35 mmol) N,N-Diisopropylethylamin und 44,8 mg (0,17 mmol) N,N'-Succinimidylcarbonat versetzt und 2,5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Ethylacetat verdünnt, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt. Man erhält 64,1 mg des Zwischenproduktes 1-{[(3-(2,5-Difluorphenyl)-2-methyl-3-{[4-(trifluormethyl)phenyl]sulfonyl}propoxy)carbonyl]-oxy}-2,5-pyrrolidindion, welches ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird. 60,0 mg (0,11 mmol) dieses Zwischenproduktes werden in 1,5 ml Acetonitril gelöst, mit 16,8 mg (0,17 mmol) 2-Piperazinon und 0,04 ml (0,20 mmol) N,N-Diisopropylethylamin versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird im Vakuum eingeengt, der Rückstand in DMSO aufgenommen und mittels präparativer HPLC (RP18-Säule, Eluent Acetonitril/Wasser) gereinigt. Man erhält 15,7 mg (25,5 % d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.05 (br. s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.45-7.30 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 1H), 7.10-6.90 (m, 1H), 4.90 (d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85-3.65 (m, 3H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.20-2.95 (m, 3H), 1.45 (d, 3H).

HPLC (Methode 1): R_t = 4.40 min.

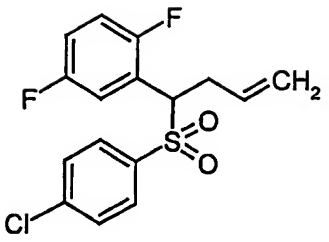
MS (ESI pos.): m/z = 521 $[M+H]^+$.

Beispiel 18

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)propyl 4-hydroxy-1-piperidin-carboxylat

Stufe a):

2-{1-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-butenyl}-1,4-difluorbenzol

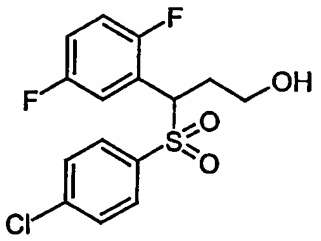


4 g (13,2 mmol) 2-{[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]methyl}-1,4-difluorbenzol [analog zu *J.Am.Chem.Soc. 66*, 1132-1136 (1944) hergestellt aus Natrium-4-chlorphenylsulfinat und 2,5-Difluorbenzylchlorid] werden in 100 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, auf -78°C gekühlt und mit 8,67 ml n-Butyllithium (1,6 M Lösung in Hexan; 13,9 mmol) versetzt. Es wird auf Raumtemperatur erwärmt, 15 min gerührt, erneut auf -78°C gekühlt, mit 1,2 ml (13,9 mmol) Allylbromid versetzt und wieder auf Raumtemperatur erwärmt. Nach 12 h bei Raumtemperatur wird mit Wasser und Dichlormethan versetzt, die organische Phase abgetrennt, mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Chromatographische Reinigung des Rückstands (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 50:1 → 10:1) liefert 4,58 g (99,6 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 3): R_t = 4.14 min, m/z = 343 $[M+H]^+$.

Stufe b):

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-1-propanol



2,15 g (6,28 mmol) 2-{1-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-butenyl}-1,4-difluorbenzol werden in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 4,03 g (18,8 mmol) Natriumperiodat und 0,6 ml Osmiumtetroxid (2,5%-ige Lösung in 2-Methyl-2-propanol; 0,06 mmol)

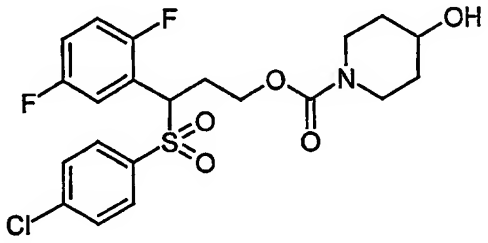
versetzt und 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 25 ml Wasser wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in 30 ml Tetrahydrofuran/Wasser (2:1) gelöst, mit 237 mg (6,28 mmol) Natriumborhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser und Dichlormethan verdünnt, die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Chromatographische Reinigung des Rückstands (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 25:1 → 10:1) liefert 1,22 g (56 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): R_t = 4.35 min.

MS (ESI pos.): m/z = 347 $[M+H]^+$.

Stufe c):

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)propyl 4-hydroxy-1-piperidincarboxylat



100 mg (0,29 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-1-propanol, 70 µl (0,87 mmol) Pyridin und 0,5 ml Acetonitril in 2 ml Tetrahydrofuran werden auf 0°C gekühlt, mit 116 mg (0,58 mmol) 4-Nitrophenylchlorformiat versetzt und anschließend 6 h bei 55°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur werden 175 mg (1,73 mmol) 4-Hydroxypiperidin in 1 ml Tetrahydrofuran zugegeben und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeengt, in Dichlormethan aufgenommen, mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Reinigung des Rückstands mittels präpa-

rativer HPLC (RP18-Säule, Eluent Acetonitril/Wasser) liefert 72,8 mg (51 % d.Th.) der Titelverbindung.

^{1}H-NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.7-7.6 (m, 4H), 7.4-7.1 (m, 3H), 4.85 (t, 1H), 4.1-4.0 (m, 1H), 3.9-3.8 (m, 1H), 3.6-3.2 (m, 5H), 2.85 (br. s, 2H), 2.55-2.45 (m, 1H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.25-1.1 (m, 2H).

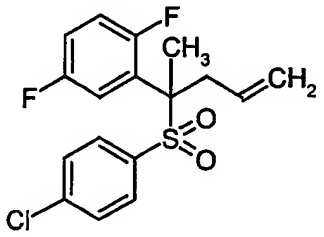
LC/MS (Methode 4): R_t = 3.59 min, m/z = 474 $[M+H]^+$.

Beispiel 19

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)butyl 1-pyrrolidincarboxylat

Stufe a):

2-{1-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1-methyl-3-butenyl}-1,4-difluorbenzol

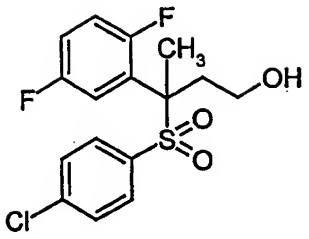


6,1 g (17,8 mmol) 2-{1-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-butenyl}-1,4-difluorbenzol (Beispiel 18 / Stufe a) werden in 122 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf 0°C gekühlt, mit 1,07 g Natriumhydrid (60%-ig in Mineralöl; 26,7 mmol) und 1,33 ml (21,4 mmol) Methyliodid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Methanol und Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 5,84 g (88 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 4): R_t = 4.50 min, m/z = 487 $[M+Na]^+$.

Stufe b):

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-1-butanol

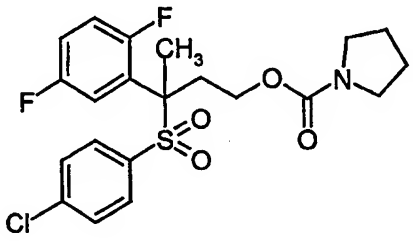


2,02 g (5,66 mmol) 2-{1-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-1-methyl-3-butenyl}-1,4-difluorbenzol werden in 21 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 3,63 g (17,0 mmol) Natriumperiodat und 0,55 ml Osmiumtetroxid (2,5%-ige Lösung in 2-Methyl-2-propanol; 0,06 mmol) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in 21 ml Tetrahydrofuran/Wasser (2:1) gelöst, mit 213 mg (5,66 mmol) Natriumborhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser und Dichlormethan verdünnt, die organische Phase mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Chromatographische Reinigung des Rückstands (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 25:1 → 10:1) liefert 1,22 g (56 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.38$ min, m/z = 361 $[M+H]^+$

Stufe c):

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)butyl 1-pyrrolidincarboxylat



50 mg (0,14 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-1-butanol werden in 5 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst, mit 11 mg Natriumhydrid (60%-ig in Mineralöl; 0,28 mmol) und nach 30 min mit 37 mg (0,28 mmol) 1-Pyrrolidincarbonylchlorid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Methanol und Wasser wird mit Ethylacetat extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Reinigung mittels präparativer HPLC (RP18-Säule, Eluent Acetonitril/Wasser) liefert 28 mg (44 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.87$ min.

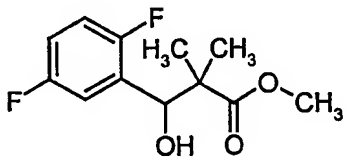
MS (DCI): $m/z = 475$ $[M+NH_4]^+$.

Beispiel 20

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethylpropyl 1-pyrrolidincarboxylat

Stufe a):

3-(2,5-Difluorphenyl)-3-hydroxy-2,2-dimethylpropionsäuremethylester



Eine Lösung von 2,00 g (14,07 mmol) 2,5-Difluorbenzaldehyd in 100 ml absolutem Dichlormethan wird auf -78°C gekühlt und mit 1,54 ml (14,07 mmol) Titan(IV)-chlorid versetzt. Es werden 2,57 ml (12,67 mmol) 1-Methoxy-2-methyl-1-trimethylsiloxypropen in 50 ml absolutem Dichlormethan hinzugetropft. Nach einer Stunde bei -78°C wird mit 100 ml Wasser gequencht und die Mischung langsam auf Raumtemperatur erwärmt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Chromatographische Reinigung des

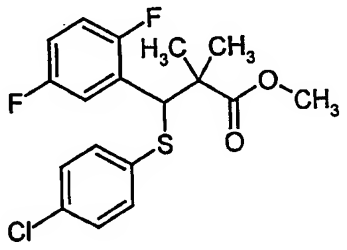
Rückstands (Kieselgel, Laufmittel: Cyclohexan/Ethylacetat 20:1, 10:1) liefert 2,83 g (82 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 4.37$ min.

MS (DCI): m/z = 245 $[M+NH_4]^+$.

Stufe b):

3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethylpropionsäure-methylester



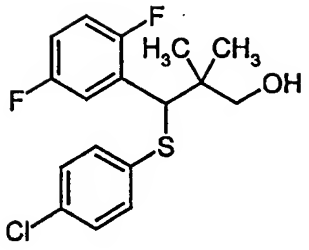
0,70 g (2,87 mmol) 3-(2,5-Difluorphenyl)-3-hydroxy-2,2-dimethylpropionsäure-methylester und 7,52 g (28,7 mmol) Triphenylphosphin werden in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden 5,54 ml (28,7 mmol) Diisopropylazodicarboxylat und nach 10 Minuten 0,83 g (5,73 mmol) 4-Chlorthiophenol zugegeben. Die Mischung wird auf Raumtemperatur erwärmt und bei dieser Temperatur über Nacht gerührt. Nach Zugabe von Wasser wird die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Man erhält 0,80 g (75 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.7$ min.

MS (DCI): m/z = 388 $[M+NH_4]^+$.

Stufe c):

3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethyl-1-propanol



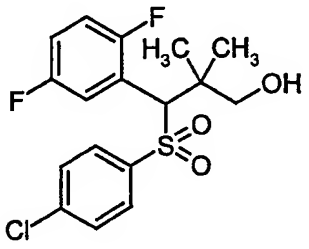
Unter einer Argonatmospäre werden 0,86 ml (0,86 mmol) einer 1 M Lösung von Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran mit 5 ml absolutem Diethylether verdünnt und zum Rückfluss erhitzt. Es wird eine Lösung von 0,40 g (1,08 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethylpropionsäuremethylester in 5 ml absolutem Diethylether langsam zugetropft. Die Mischung wird über Nacht zum Rückfluss erhitzt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur mit Wasser gequencht. Nach Zugabe von 0,1 M Salzsäure wird mit Ethylacetat extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Reinigung des Rückstands mittels präparativer HPLC (RP18-Säule, Eluent Acetonitril/Wasser) liefert 0,23 g (94 % d.Th.) der Titelverbindung.

HPLC (Methode 1): $R_t = 5.25$ min.

MS (DCI): $m/z = 360$ $[M+NH_4]^+$.

Stufe d):

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethyl-1-propanol



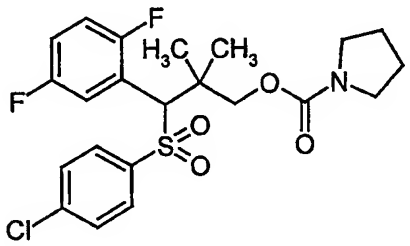
0,20 g (0,59 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfanyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethyl-1-propanol werden in 10 ml Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden 0,32 g (1,29 mmol) meta-Chlorperbenzoesäure zugegeben und über Nacht bei Raum-

temperatur gerührt. Nach Zugabe von gesättigter Natriumthiosulfat-Lösung wird mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Chromatographische Reinigung des Rückstands mittels präparativer HPLC (RP18-Säule, Eluent Acetonitril/Wasser) liefert 0,16 g (98 % d.Th.) der Titelverbindung.

LC/MS (Methode 2): R_t = 3.87 min, m/z = 397 $[M+Na]^+$.

Stufe e):

3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethylpropyl 1-pyrrolidincarboxylat



70 mg (0,19 mmol) 3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2,2-dimethyl-1-propanol werden in 3,0 ml absolutem THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Es werden 11,2 mg Natriumhydrid (60%-ig in Mineralöl; 0,28 mmol) und 45 µl (0,37 mmol) Pyrrolidincarbonylchlorid zugegeben. Es wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt und nach Zugabe von Methanol und Wasser mit Ethylacetat extrahiert. Die organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Chromatographische Reinigung des Rückstands mittels präparativer HPLC (RP18-Säule, Eluent Acetonitril/Wasser) liefert 63,4 mg (98 % d.Th.) der Titelverbindung.

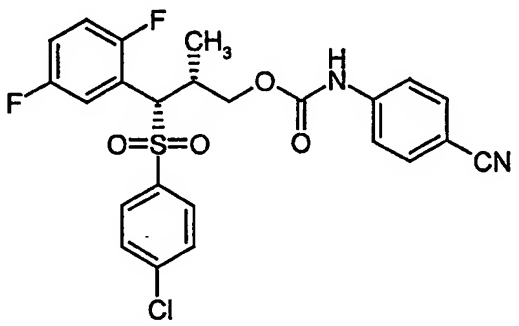
HPLC (Methode 1): R_t = 5.12 min.

MS (DCI): m/z = 489 $[M+NH_4]^+$

^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.68-7.50 (m, 5H), 7.32-7.02 (m, 2H), 4.93 (s, 1H), 4.19 (d, 1H, ^{3}J=16.0 Hz), 3.83 (d, 1H, ^{3}J=16.0 Hz), 3.30-3.20 (m, 4H), 1.92-1.73 (m, 4H), 1.46 (s, 3H), 1.03 (s, 3H).

Beispiel 21

(2R,3S)-3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methylpropyl 4-cyanophenylcarbamat

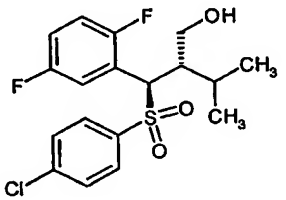
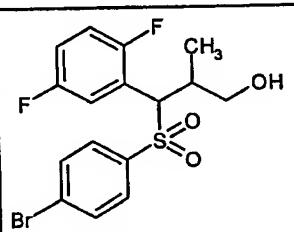
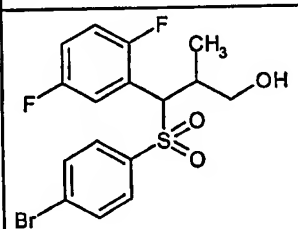


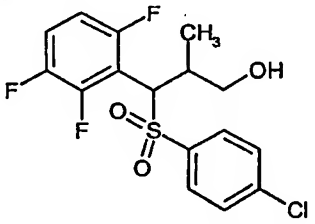
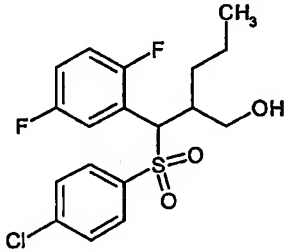
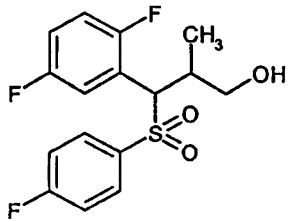
Eine Lösung von 60 mg (0,17 mmol) (2*R*,3*S*)-3-[(4-Chlorphenyl)sulfonyl]-3-(2,5-difluorphenyl)-2-methyl-1-propanol (Beispiel 1-6) in 2 ml THF wird mit 2 mg (0,02 mmol) N,N-Dimethylaminopyridin und 29 mg (0,20 mmol) p-Cyanophenylisocyanat versetzt. Die Mischung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum zur Trockene eingeengt. Nach Aufnehmen des Rückstands in Acetonitril wird das Rohprodukt mittels präparativer HPLC gereinigt. Man erhält 77 mg (91 % d.Th.) eines farblosen Feststoffs.

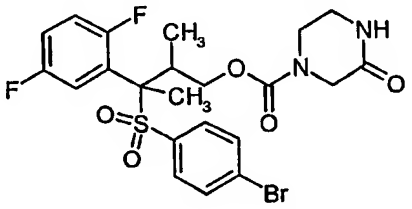
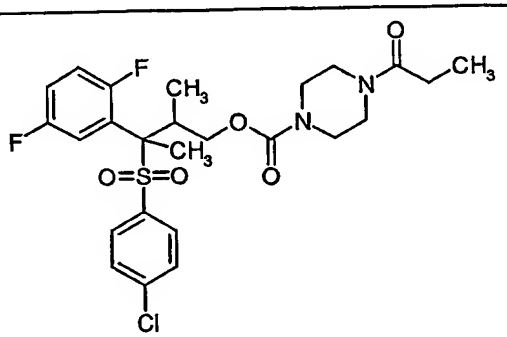
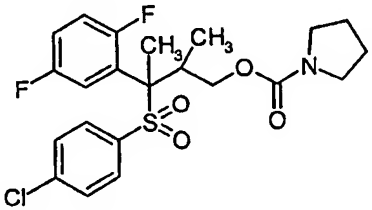
^{1}H-NMR (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.72 (d, 1H), 7.62-7.49 (m, 3H), 7.47-7.31 (m, 1H), 7.27-7.10 (m, 1H), 7.08-6.91 (m, 1H), 4.78 (d, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.13-2.95 (m, 1H), 1.49 (d, 1H).

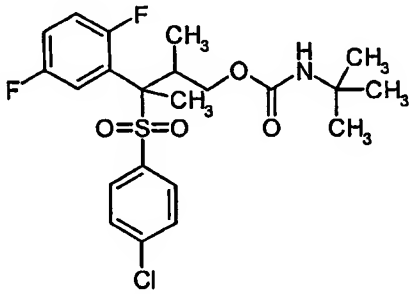
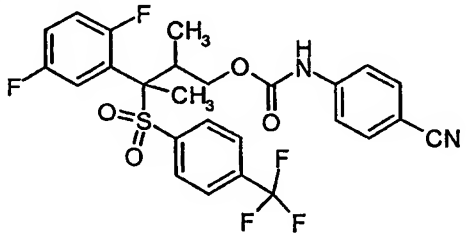
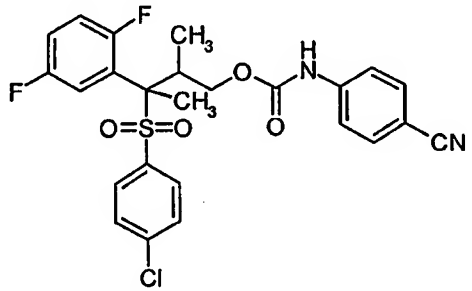
LC/MS (Methode 7): R_t = 4.89 min, m/z = 504 $[M+H]^+$.

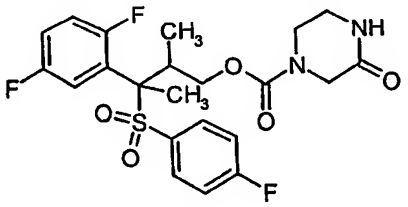
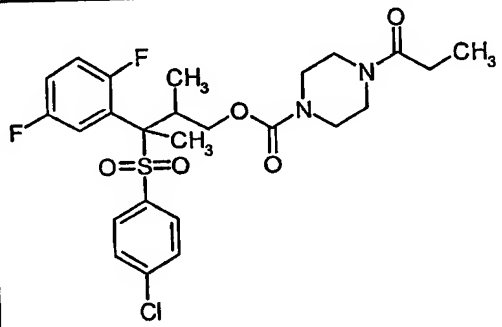
Die in der folgenden Tabelle aufgeführten Verbindungen werden in Analogie zu den zuvor beschriebenen Beispielen erhalten; die zur Herstellung der Endverbindungen benötigten synthetischen Bausteine sind entweder kommerziell erhältlich, in der Literatur beschrieben oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

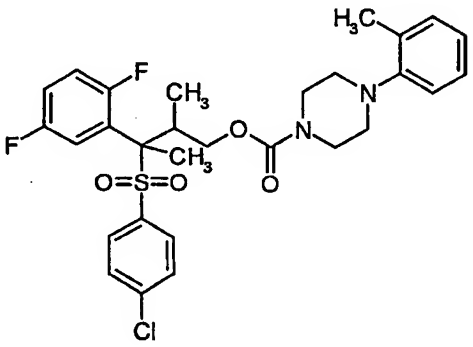
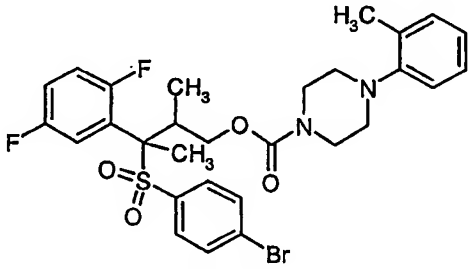
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS-bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
22	analog Beispiel 1		Diastereomer 1, racemisch	1	4,72	389
23	analog Beispiel 1		Diastereomer 1, racemisch	1	4,56	405
24	analog Beispiel 1		Diastereomer 2, racemisch	1	4,61	405

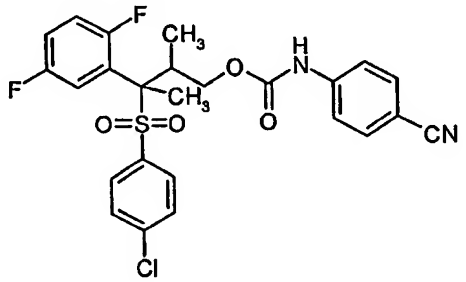
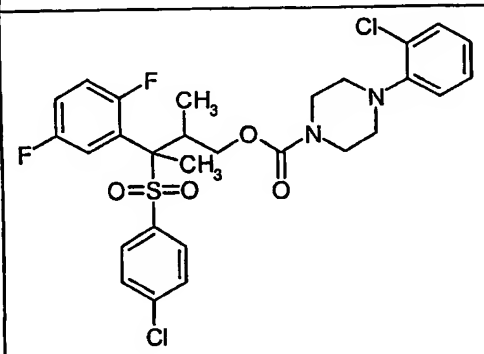
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
25	analog Beispiel 1		Diastereo-merengemisch, racemisch	1	4,54	379
26	analog Beispiel 1		Diastereo-merengemisch, racemisch	1	4,89	389
27	analog Beispiel 1		Diastereo-merengemisch, racemisch	3	3,38	345

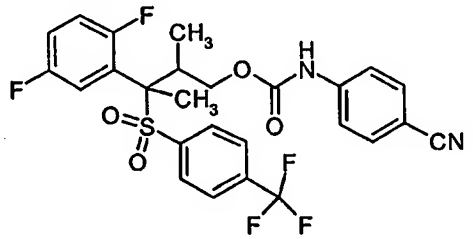
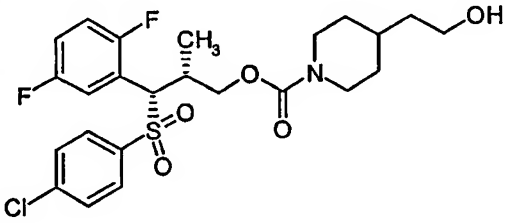
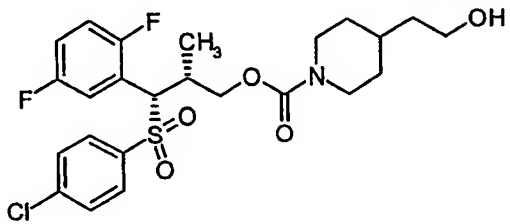
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
28	analog Beispiel 16		Diastereomer 2, racemisch	1	4,43	545
29	analog Beispiel 16		Diastereomer 2, racemisch	4	4,30	543
30	analog Beispiel 16		Diastereo-merengemisch, racemisch	3	4,12 und 4,22	472

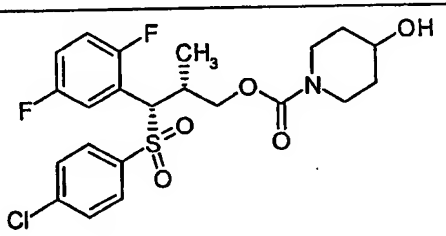
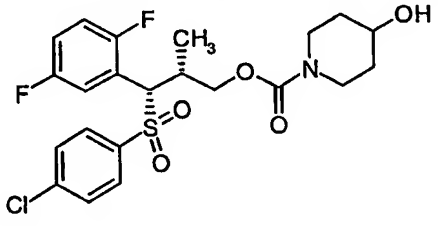
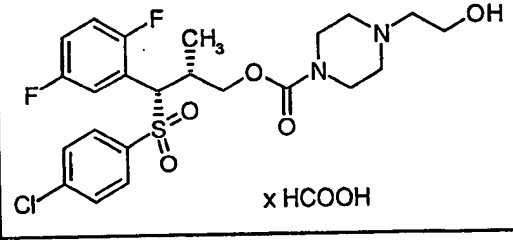
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
31	analog Beispiel 16		Diastereomer 2, racemisch	4	4,63	496 $[M+Na]^+$
32	analog Beispiel 16		Diastereomer 1, racemisch	2	4,43	575 $[M+Na]^+$
33	analog Beispiel 16		Diastereomer 2, racemisch	3	4,28	519

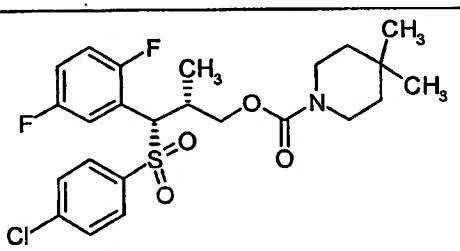
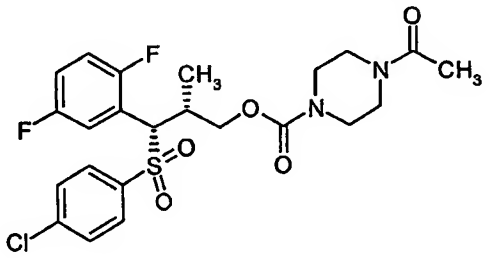
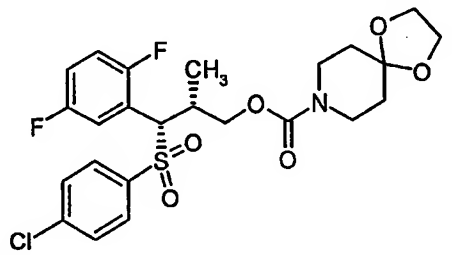
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
34	analog Beispiel 16		Diastereomer 2, racemisch	1	4,16	485
35	analog Beispiel 16		Diastereomer 1, racemisch	4	4,25	543

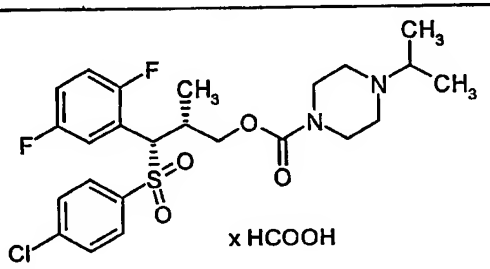
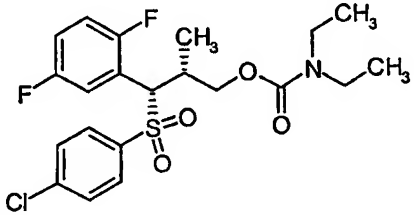
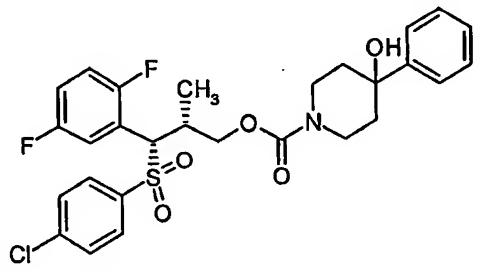
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
36	analog Beispiel 16		Diastereomer 2, racemisch	8	4,75	577
37	analog Beispiel 16		Diastereomer 2, racemisch	1	5,45	621

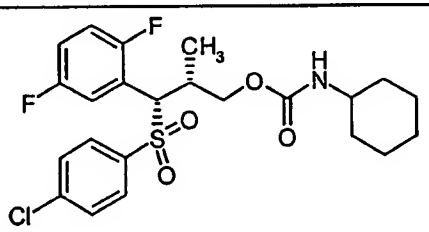
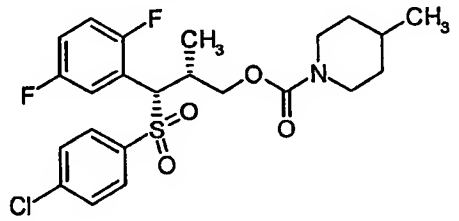
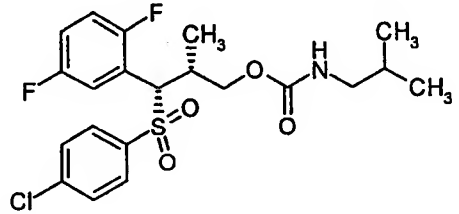
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
38	analog Beispiel 16		Diastereomer 2, racemisch	3	4,20	519
39	analog Beispiel 16		Diastereomer 2, racemisch	4	4,84	597

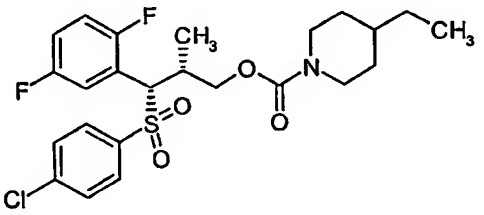
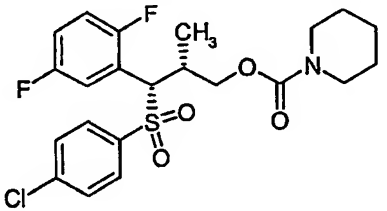
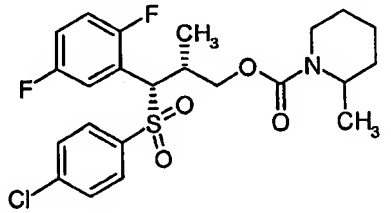
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
40	analog Beispiel 16		Diastereomer 2, racemisch	1	5,19	575 $[M+Na]^+$
41	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, racemisch	1	4,67	516
42	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,68	516

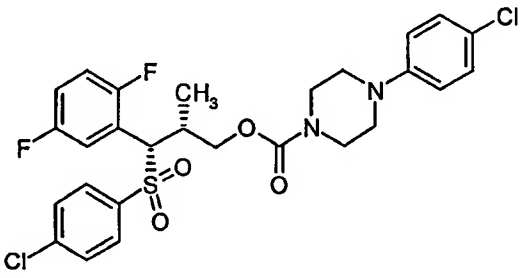
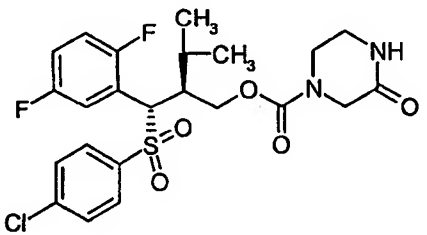
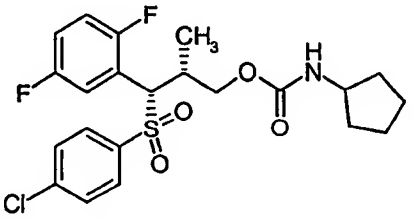
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
43	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,39	488
44	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, racemisch	1	4,42	488
45	analog Beispiel 5A	 x HCOOH	Diastereomer 1, racemisch	1	4,24	517

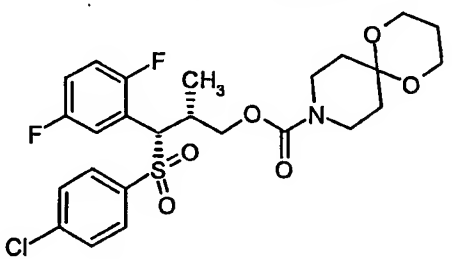
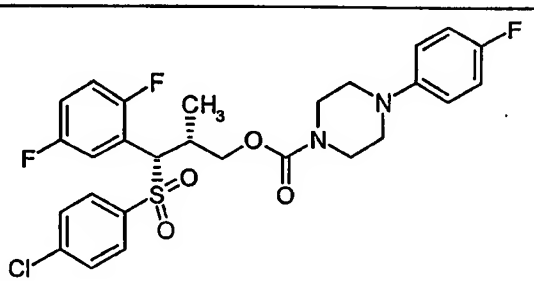
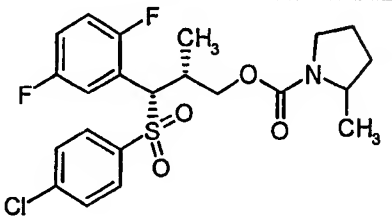
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
46	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, racemisch	1	5,45	500
47	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,48	515
48	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,90	530

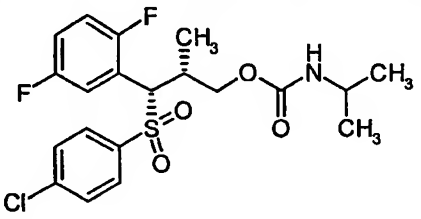
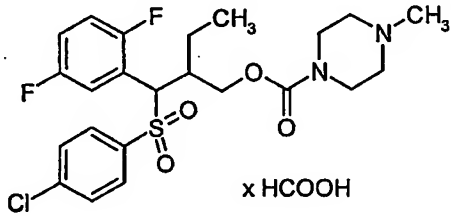
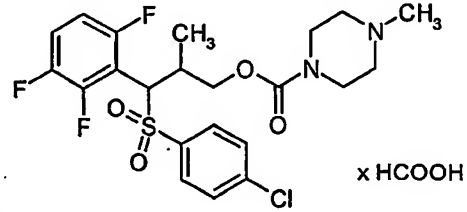
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
49	analog Beispiel 5A	 x HCOOH	Diastereomer 1, racemisch	1	4,42	515
50	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	5,14	460
51	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,79	564

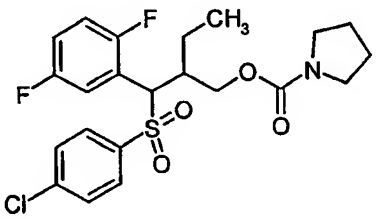
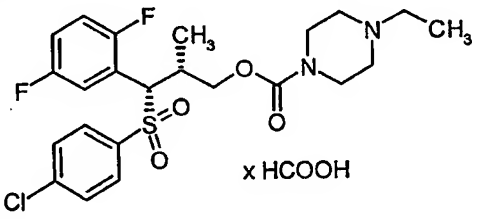
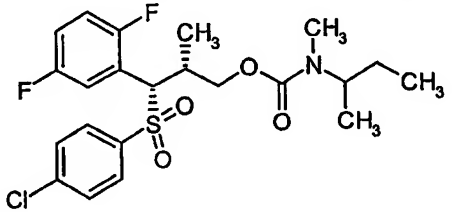
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS-bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
52	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, racemisch	1	5,32	486
53	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, racemisch	1	5,28	486
54	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,84	460

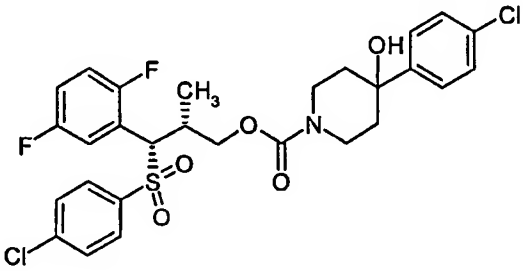
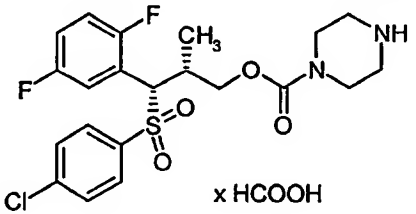
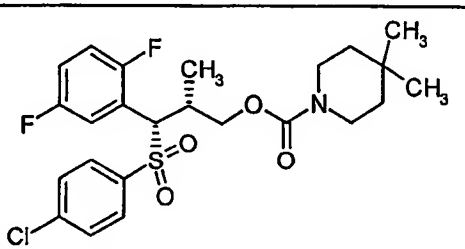
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
55	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, racemisch	1	5,45	500
56	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, racemisch	1	5,11	472
57	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, racemisch	1	5,24	486

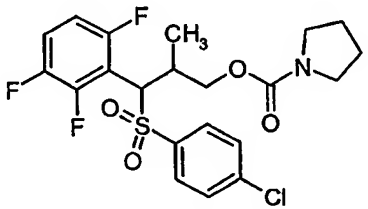
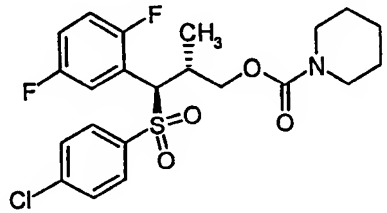
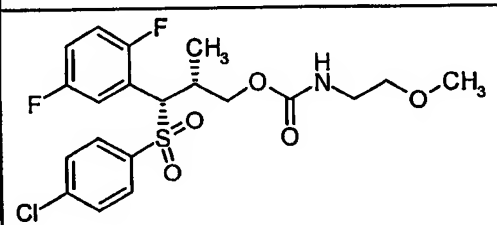
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
58	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	5,41	583
59	analog Beispiel 5A		Diastereomer 2, racemisch	1	4,50	515
60	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,95	472

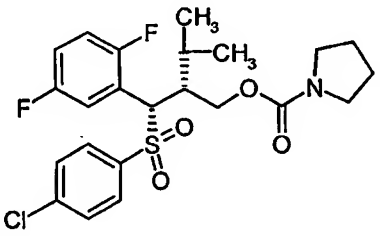
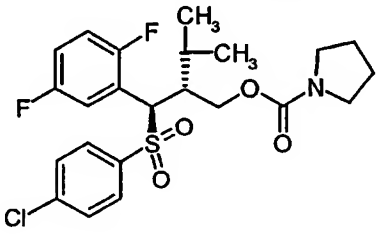
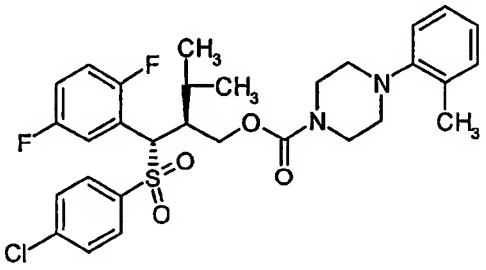
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
61	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,76	544
62	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,96	567
63	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, racemisch	1	5,06	472

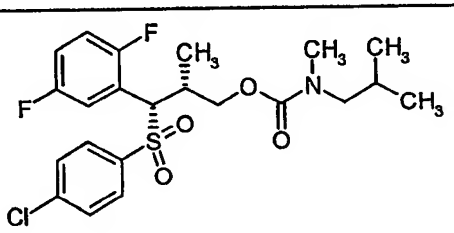
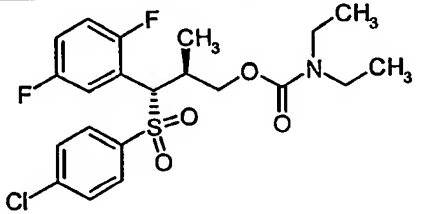
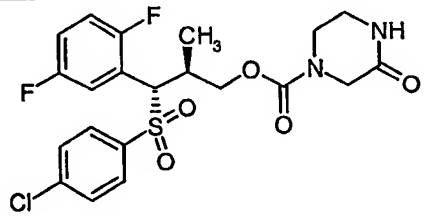
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
64	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,91	446
65	analog Beispiel 5A	 x HCOOH	Diastereo-merengemisch, racemisch	1	4,36	501
66	analog Beispiel 5A	 x HCOOH	Diastereo-merengemisch, racemisch	1	4,32	505

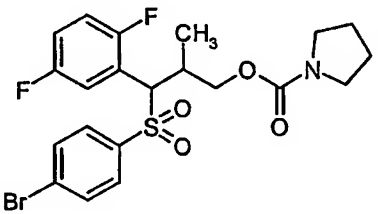
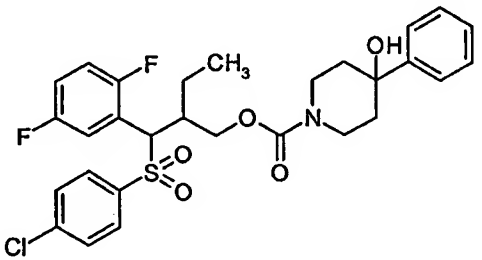
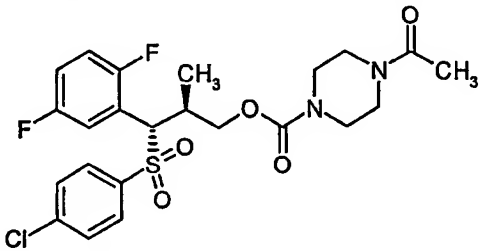
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS-bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
67	analog Beispiel 5A		Diastereo-merengemisch, racemisch	1	5,08	472
68	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, racemisch	1	4,31	501
69	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, racemisch	1	5,17	474

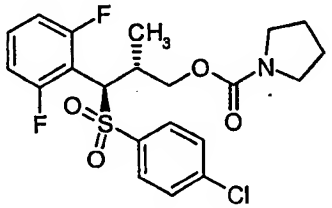
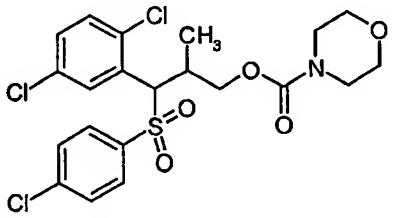
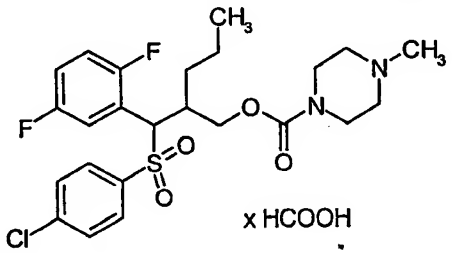
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
70	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	5,04	598
71	analog Beispiel 5A	 x HCOOH	Diastereomer 1, racemisch	1	4,31	473
72	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	5,48	500

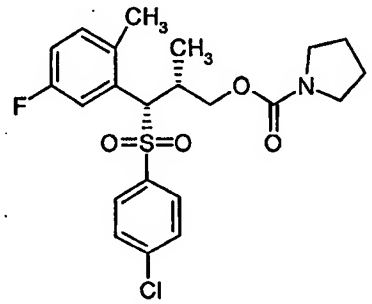
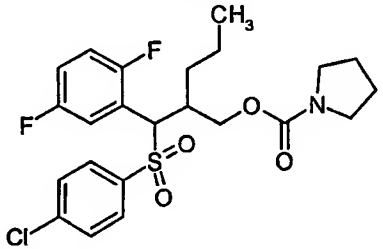
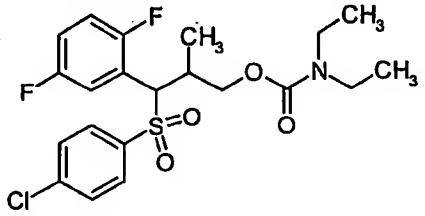
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
73	analog Beispiel 5A		Diastereo-merengemisch, racemisch	1	4,97	476
74	analog Beispiel 5A		Diastereomer 2, racemisch	1	5,06	472
75	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,53	462

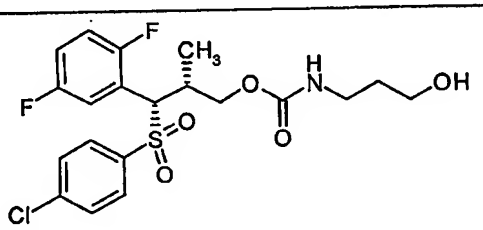
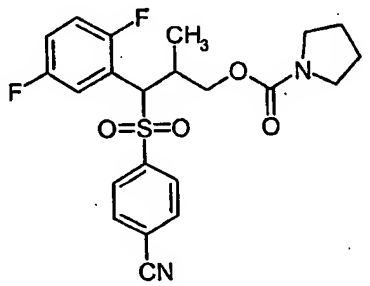
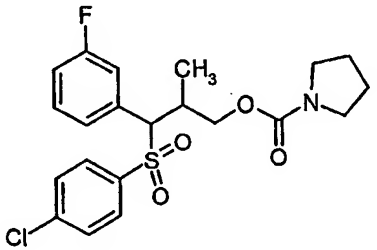
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
76	analog Beispiel 10-1		Diastereomer 1, racemisch	1	5,35	486
77	analog Beispiel 10-2		Diastereomer 2, racemisch	1	5,33	486
78	analog Beispiel 5A		Diastereomer 2, racemisch	1	5,54	591

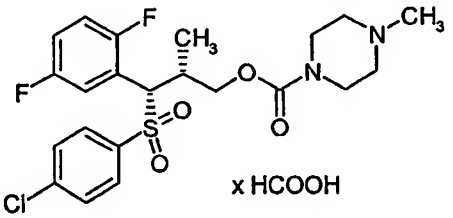
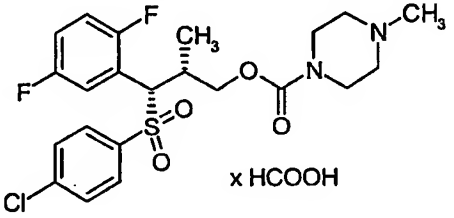
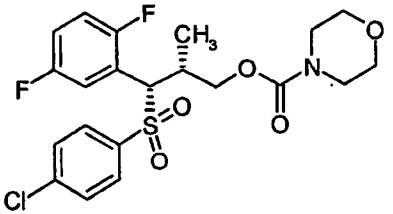
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
79	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, racemisch	1	5,35	474
80	analog Beispiel 5A		Diastereomer 2, Enantiomer B	1	5,14	460
81	analog Beispiel 5A		Diastereomer 2, Enantiomer B	1	4,31	487

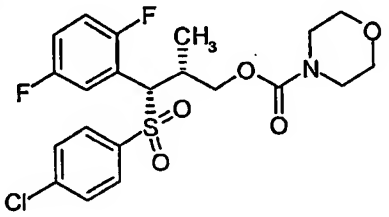
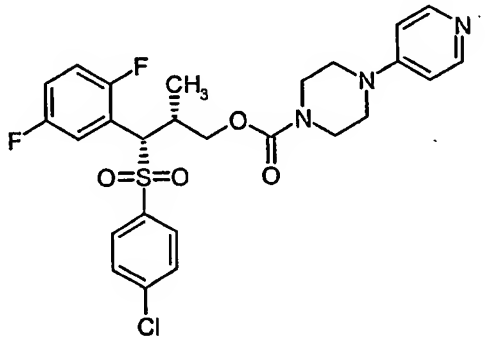
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
82	analog Beispiel 5A		Diastereo-merengemisch, racemisch	1	4,98	502
83	analog Beispiel 5A		Diastereo-merengemisch, racemisch	3	4,3	578
84	analog Beispiel 5A		Diastereomer 2, racemisch	1	4,48	515

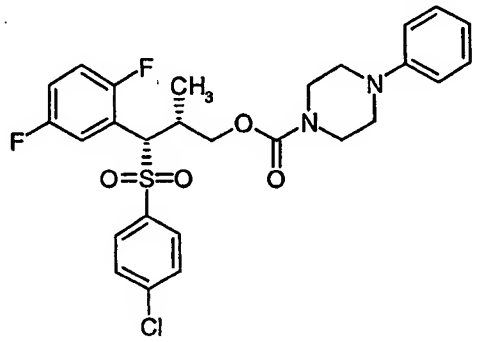
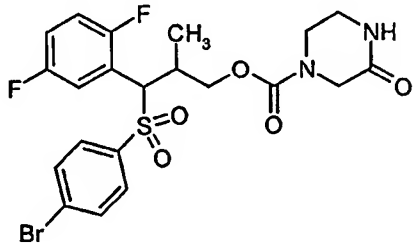
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
85	analog Beispiel 5A		Diastereomer 2, racemisch	1	4,68	458
86	analog Beispiel 5A		Diastereo-merengemisch, racemisch	1	5,04 und 5,09	506
87	analog Beispiel 5A		Diastereo-merengemisch, racemisch	1	4,47	515

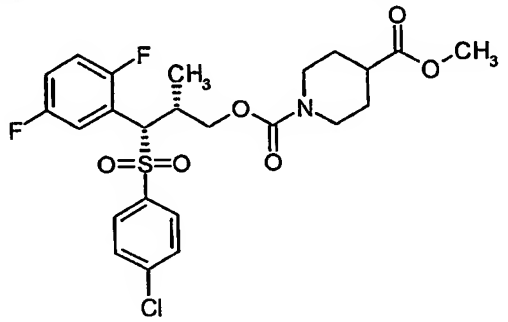
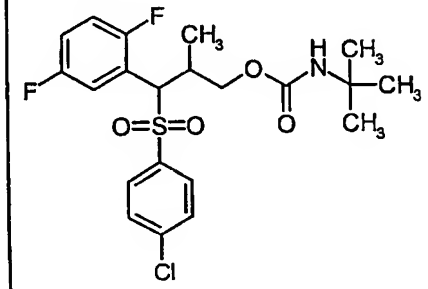
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
88	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	4	4,72	454
89	analog Beispiel 5A		Diastereo-merengemisch, racemisch	1	5,30	486
90	analog Beispiel 5A		Diastereomer 2, racemisch	1	5,14	460

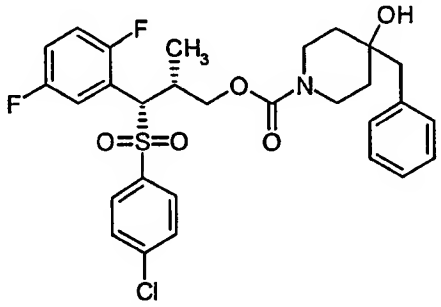
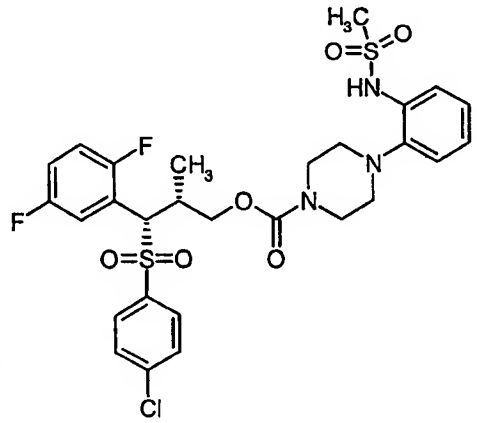
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS-bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
91	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,25	462
92	analog Beispiel 5A		Diastereo-merengemisch, racemisch	6	3,83	449
93	analog Beispiel 5A		Diastereo-merengemisch, racemisch	1	4,98 und 5,04	440

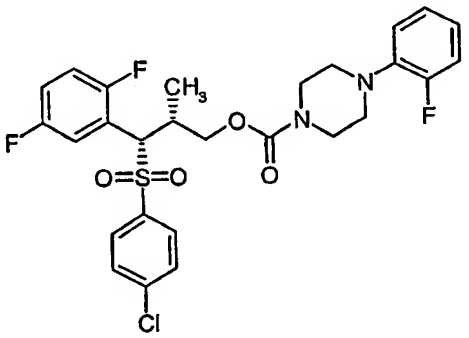
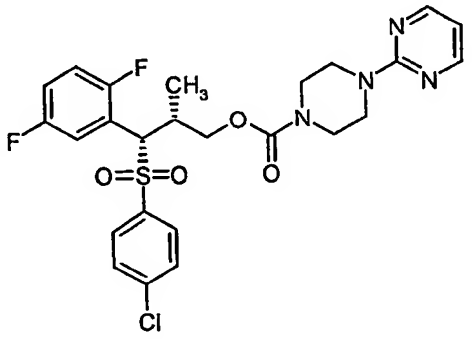
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
94	analog Beispiel 5A	 x HCOOH	Diastereomer 1, racemisch	1	4,26	487
95	analog Beispiel 5A	 x HCOOH	Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,30	487
96	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, racemisch	1	4,68	474

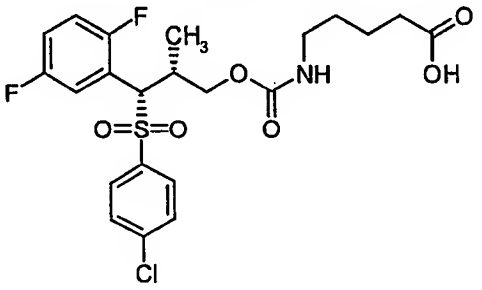
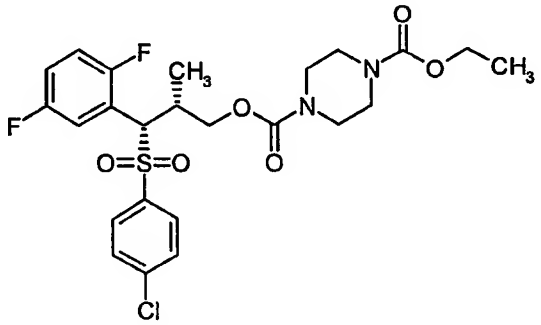
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
97	analog Beispiel 5A		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	4,73	474
98	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	3	2,85	550

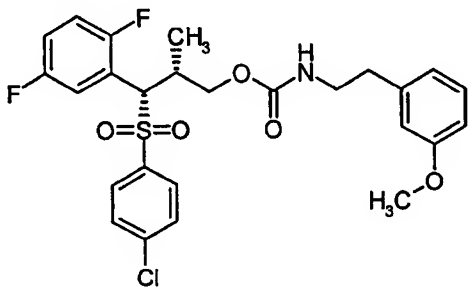
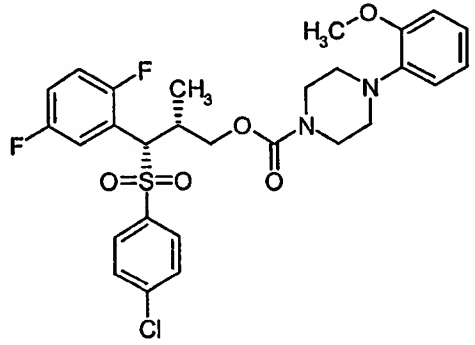
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
99	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	6	4,21	549
100	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	1	4,31	531

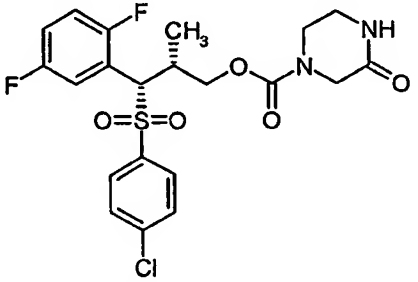
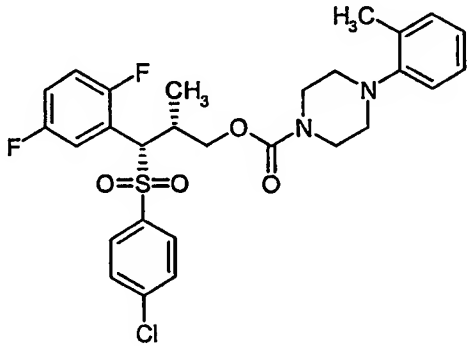
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
101	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	5	4,37	530
102	analog Beispiel 11		Diastereo-merengemisch, racemisch	3	4,28	460

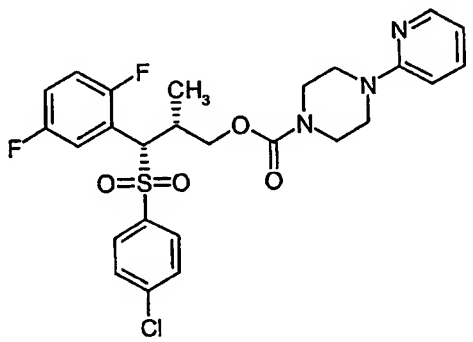
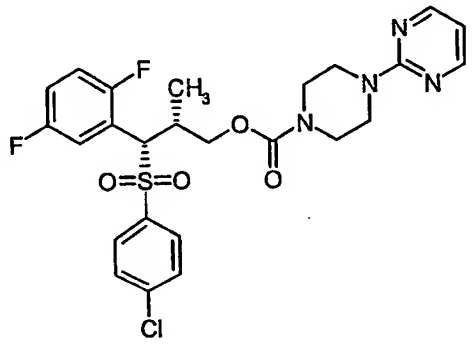
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
103	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	3	4,24	578
104	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	9	3,79	642

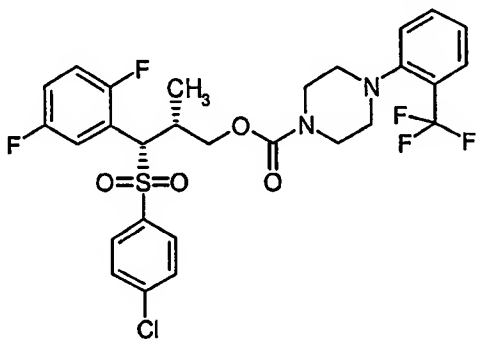
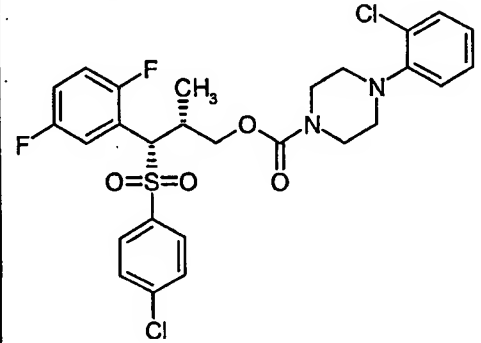
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
105	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	6	4,26	567
106	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	3	3,97	551

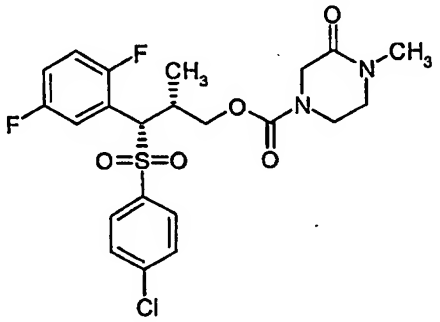
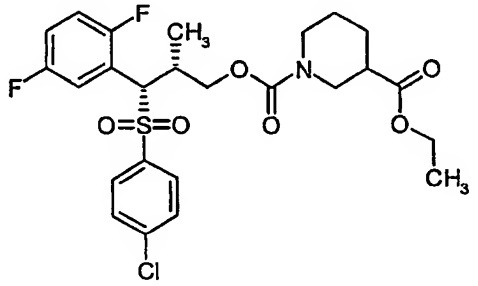
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
107	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	2	3,55	504
108	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	3	4,07	545

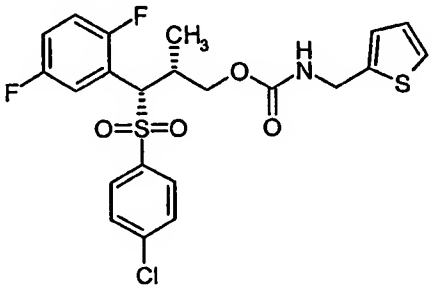
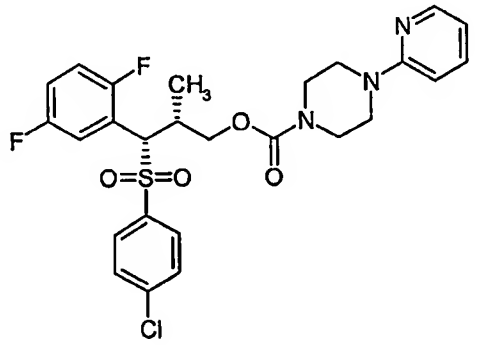
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
109	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	8	5,16	560 $[M+Na]^+$
110	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	9	3,97	579

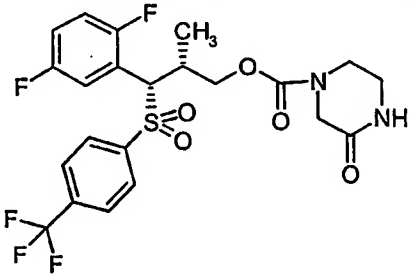
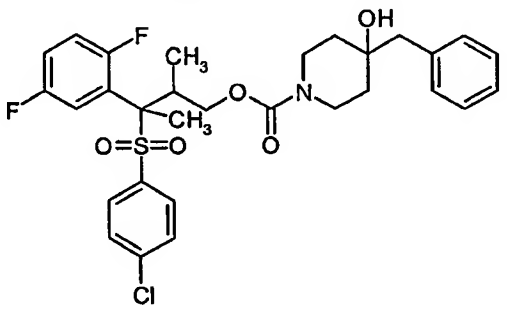
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
111	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	8	4,10	487
112	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	8	5,80	563

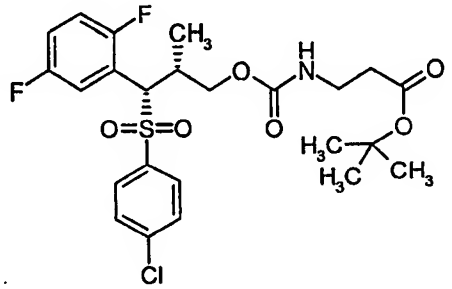
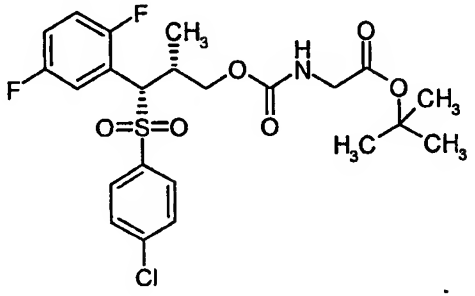
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS-bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
113	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	8	3,39	550
114	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	6	4,01	551

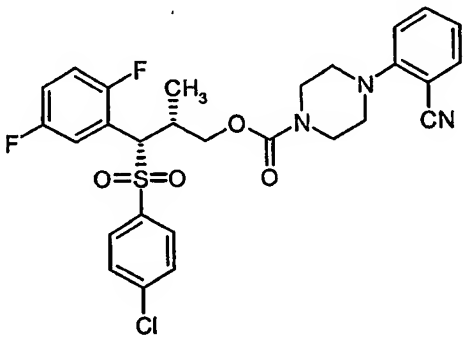
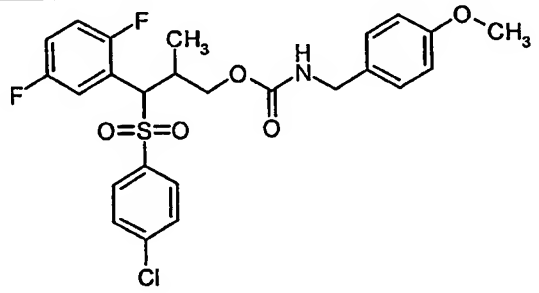
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
115	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	6	4,44	617
116	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	9	4,36	583

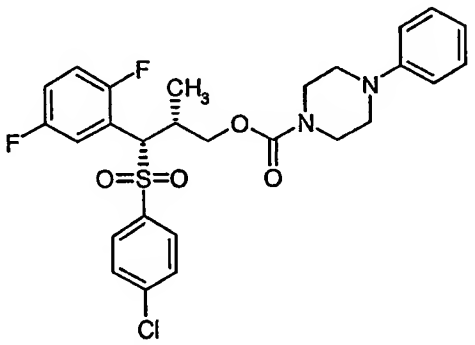
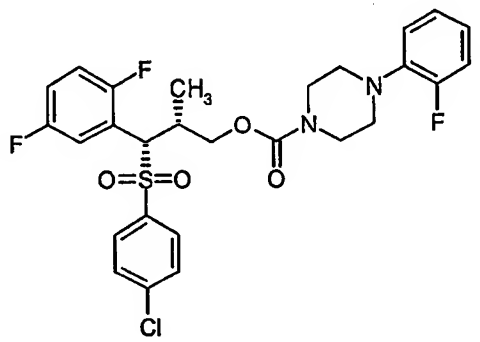
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
117	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	4	3,63	501
118	analog Beispiel 11		Diastereo-merengemisch, Enantiomer A	3	4,43	544

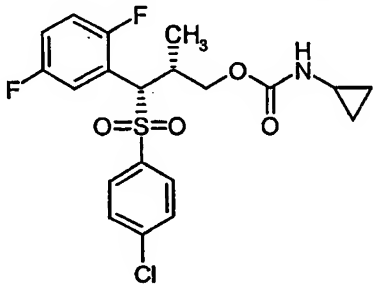
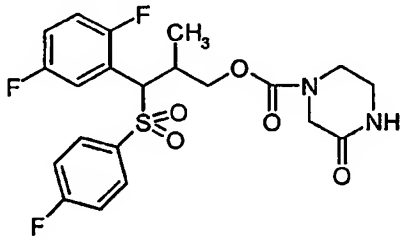
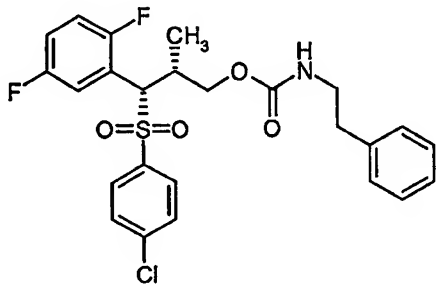
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
119	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	8	5,04	522 $[M+Na]^+$
120	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	8	3,91	550

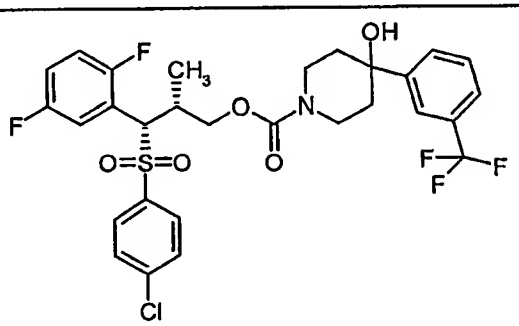
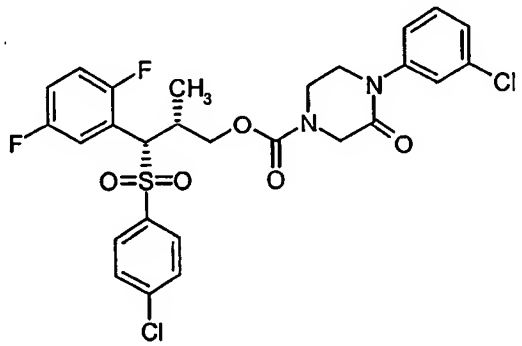
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
121	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	1	4,4	521
122	analog Beispiel 16		Diastereomer 2, racemisch	4	4,65	614 $[M+Na]^+$

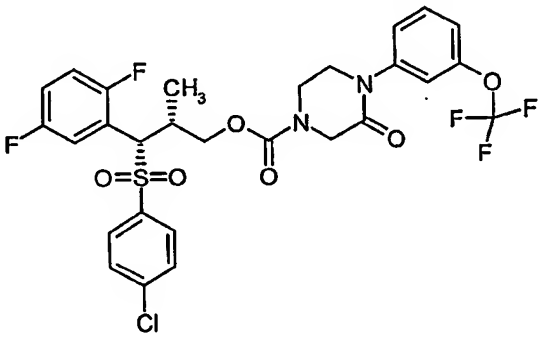
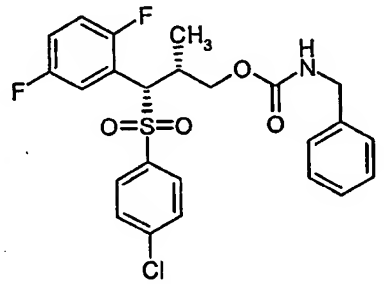
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
123	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	5	4,44	532
124	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	5	4,40	518

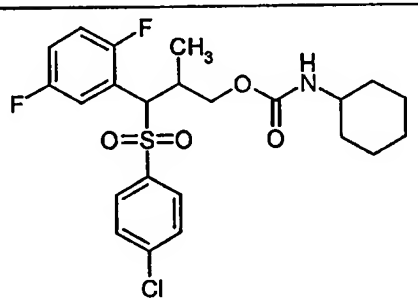
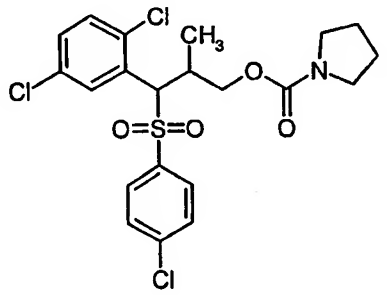
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
125	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	3	4,42	574
126	analog Beispiel 11		Diastereo-merengemisch, racemisch	8	5,10	524

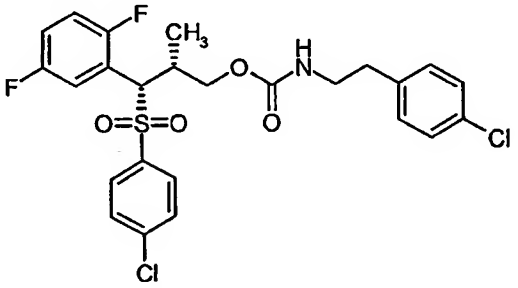
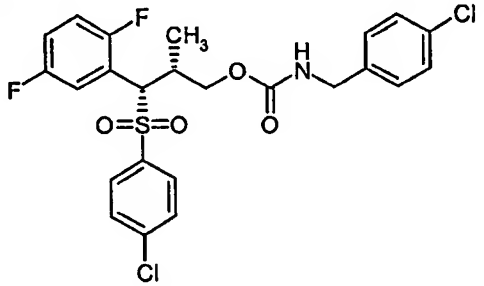
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
127	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	3	4,52	549
128	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	3	4,59	567

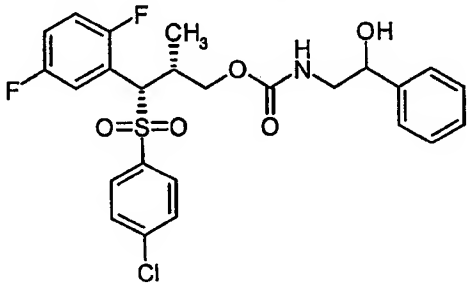
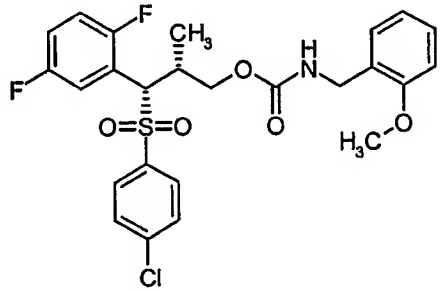
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
129	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	3	3,88	444
130	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	1	4,11	471
131	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	9	3,86	508

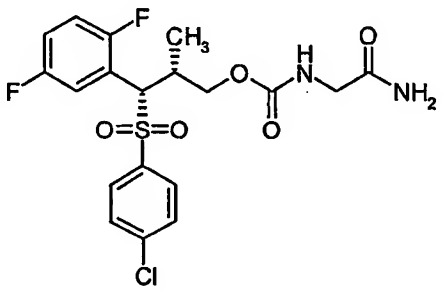
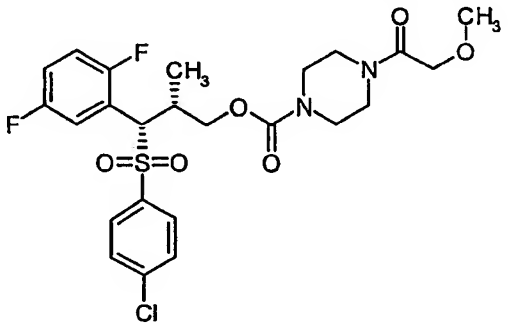
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
132	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	3	4,43	632
133	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	3	4,15	597

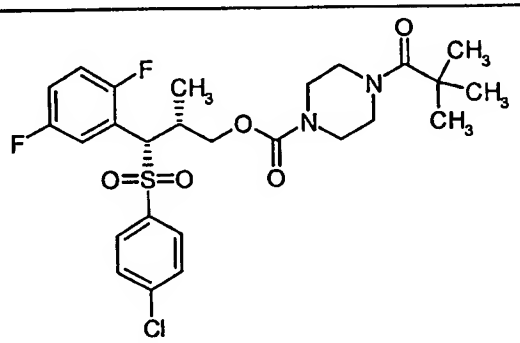
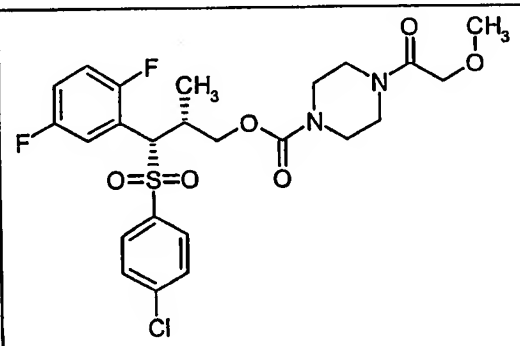
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
134	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	6	4,11	647
135	analog Beispiel 11		Diastereo-merengemisch, racemisch	8	5,00	494

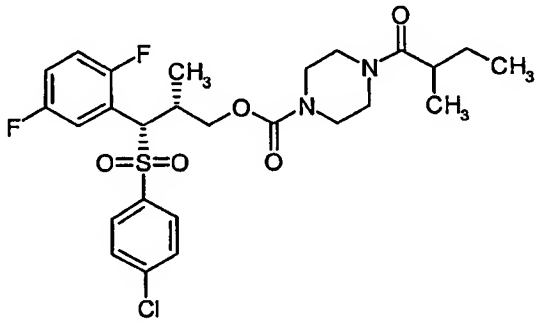
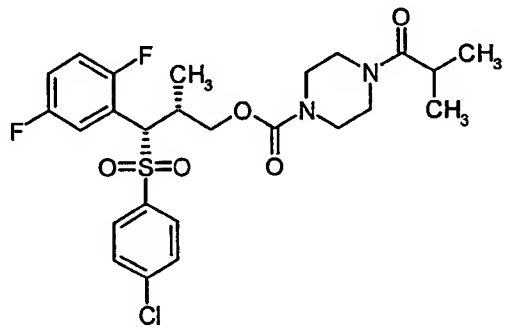
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
136	analog Beispiel 11		Diastereo-merengemisch, racemisch	8	5,15	508 $[M+Na]^+$
137	analog Beispiel 11		Diastereo-merengemisch, racemisch	3	4,55	490

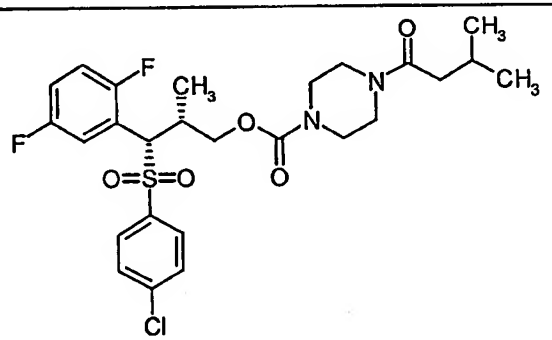
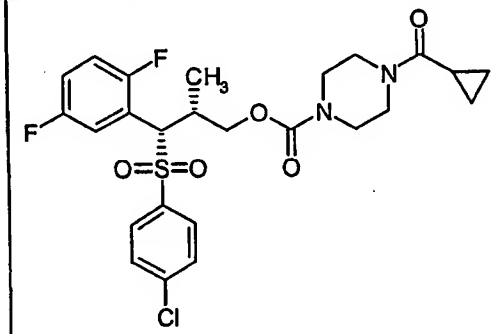
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
138	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	9	4,05	542
139	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	8	5,21	528

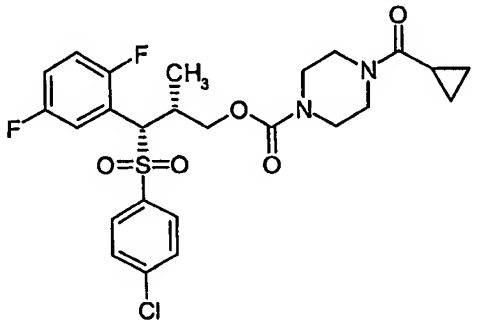
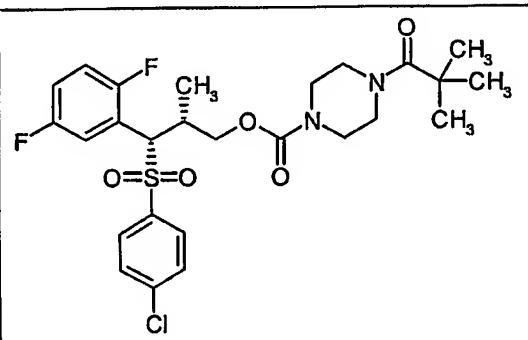
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
140	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	3	3,90	524
141	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, Enantiomer A	9	3,81	524

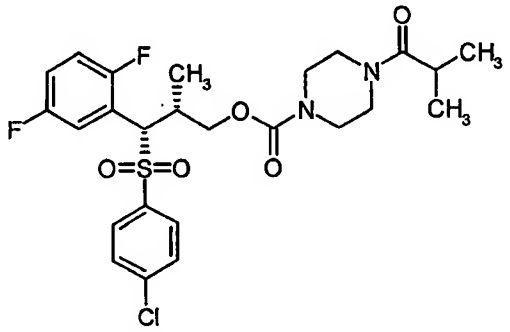
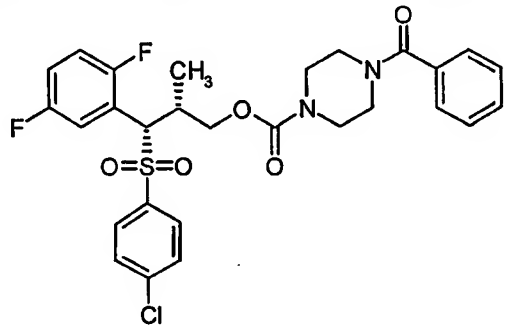
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
142	analog Beispiel 11		Diastereomer 1, racemisch	8	3,98	461
143	analog Beispiel 14		Diastereomer 1, racemisch	8	4,31	545

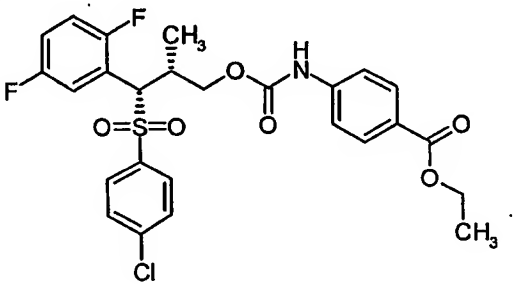
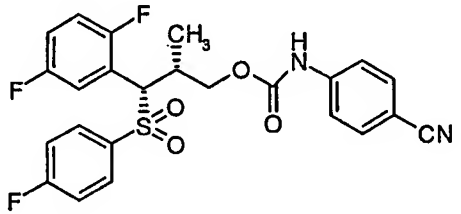
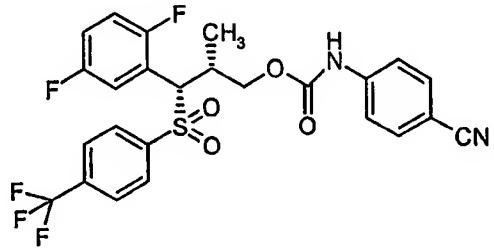
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
144	analog Beispiel 14		Diastereomer 1, Enantiomer A	3	4,09	557
145	analog Beispiel 14		Diastereomer 1, Enantiomer A	6	3,70	545

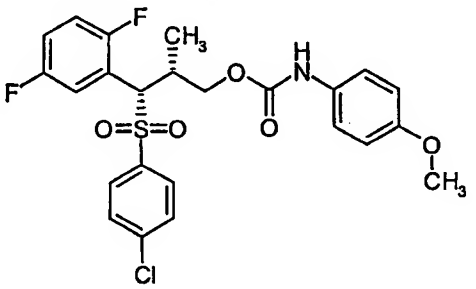
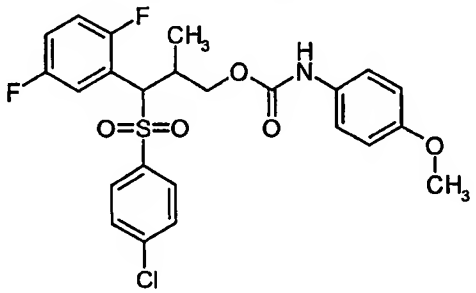
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
146	analog Beispiel 14		Diastereomer 1, Enantiomer A	6	3,94	557
147	analog Beispiel 14		Diastereomer 1, racemisch	3	3,88	543

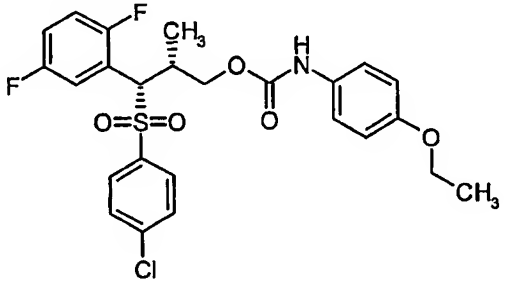
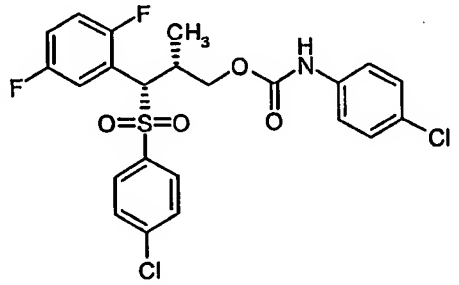
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
148	analog Beispiel 14		Diastereomer 1, Enantiomer A	6	3,98	557
149	analog Beispiel 14		Diastereomer 1, Enantiomer A	3	3,80	541

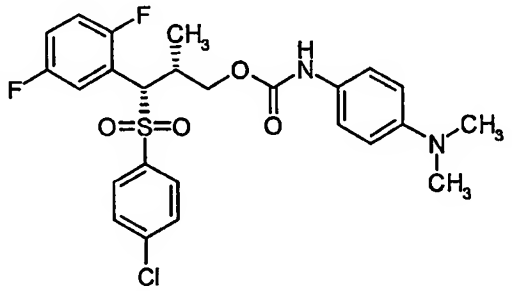
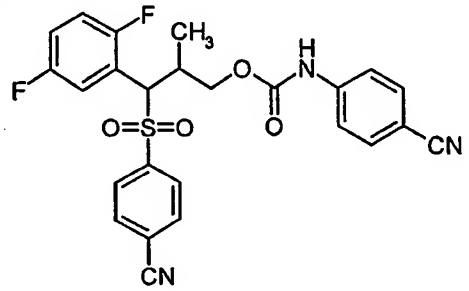
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
150	analog Beispiel 14		Diastereomer 1, racemisch	3	3,82	541
151	analog Beispiel 14		Diastereomer 1, racemisch	8	4,85	557

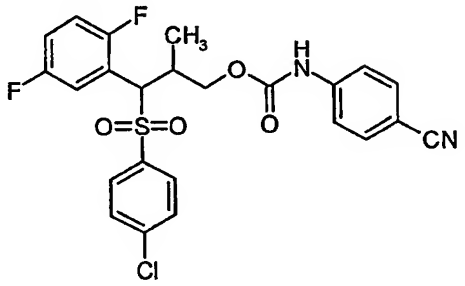
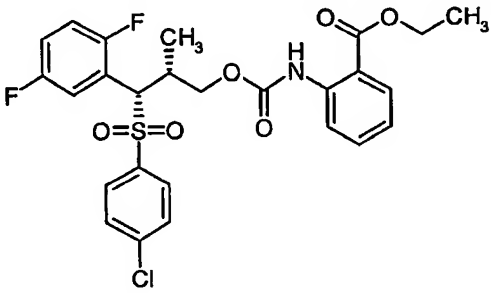
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
152	analog Beispiel 14		Diastereomer 1, Enantiomer A	6	3,90	543
153	analog Beispiel 14		Diastereomer 1, racemisch	3	4,00	577

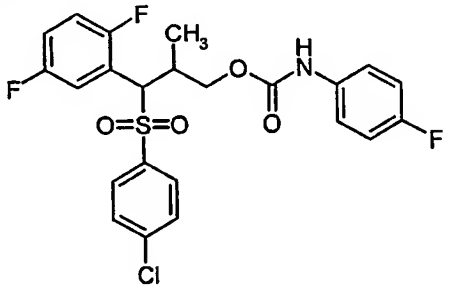
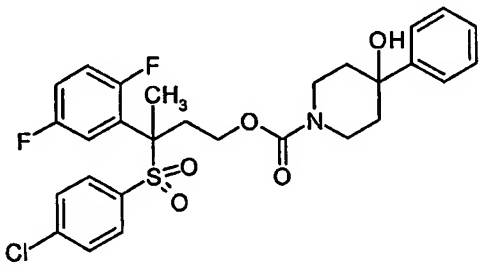
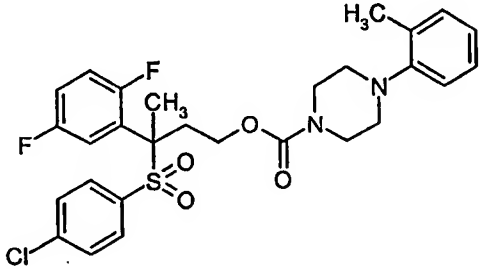
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
154	analog Beispiel 21		Diastereomer 1, Enantiomer A	5	4,54	552
155	analog Beispiel 21		Diastereomer 1, racemisch	1	4,92	489
156	analog Beispiel 21		Diastereomer 1, Enantiomer A	1	5,09	539

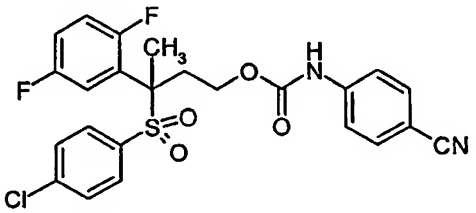
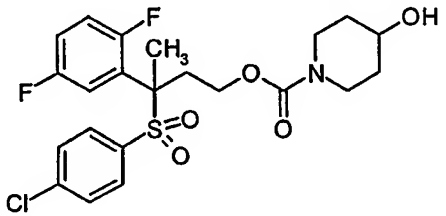
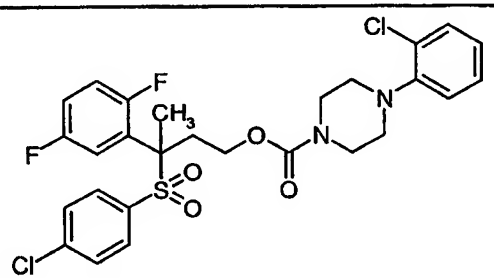
Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
157	analog Beispiel 21		Diastereomer 1, Enantiomer A	9	3,77	510
158	analog Beispiel 21		Diastereo-merengemisch, racemisch	8	5,00	510

Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
159	analog Beispiel 21		Diastereomer 1, Enantiomer A	9	3,92	524
160	analog Beispiel 21		Diastereomer 1, Enantiomer A	9	4,07	514

Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
161	analog Beispiel 21		Diastereomer 1, Enantiomer A	7	4,24	523
162	analog Beispiel 21		Diastereo-merengemisch, racemisch	6	3,93 und 3,96	496

Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
163	analog Beispiel 21		Diastereo-merengemisch, racemisch	8	5,29	503 $[M-H]^+$
164	analog Beispiel 21		Diastereomer 1, Enantiomer A	5	4,75	552

Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
165	analog Beispiel 21		Diastereo-merengemisch, racemisch	8	5,06	498
166	analog Beispiel 19		racemisch	1	4,91	564
167	analog Beispiel 19		racemisch	1	5,32	DCI (NH_3): 563

Beispiel Nr.	Synthese-Methode	Struktur	Isomer	LC/MS- bzw. HPLC-Methode	R_t LC/MS bzw. HPLC [min]	LC/MS bzw. MS (ESI pos.) $[M+H]^+$
168	analog Beispiel 19		Enantiomer A	1	4,99	DCI (NH_3): 522 $[M+NH_4]^+$
169	analog Beispiel 19		racemisch	1	4,4	488
170	analog Beispiel 19		racemisch	1	5,5	583

^{1}H-NMR-Daten zu:

Beispiel 121 (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.05 (br. s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.45-7.30 (m, 1H), 7.25-7.10 (m, 1H), 7.10-6.90 (m, 1H), 4.90 (d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85-3.65 (m, 3H), 3.55-3.40 (m, 2H), 3.20-2.95 (m, 3H), 1.45 (d, 3H).

Beispiel 130 (300 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.00 (br. s, 1H), 7.65 (dd, 2H), 7.40-7.25 (m, 3H), 7.20-7.10 (m, 1H), 7.05-6.95 (m, 1H), 4.75 (d, 1H), 3.95 (dd, 1H), 3.85-3.65 (m, 3H), 3.40 (br. s, 2H), 3.15 (br. s, 2H), 3.05-2.95 (m, 1H), 1.45 (d, 3H).

Beispiel 166 (200 MHz, DMSO-d_6): δ = 7.65 (d, 2H), 7.50-7.40 (m, 4H), 7.40-7.10 (m, 6H), 5.05 (s, 1H), 4.05 (br. t, 2H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.45-3.20 (m, 1H), 3.20-2.90 (m, 3H), 2.30-2.10 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H).

Die *in vitro*-Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

Bestimmung der Inhibition der Freisetzung von A-beta in Zellkultur

a) Zellkultur

Um die Inhibition der Aβ-Freisetzung messen zu können, wurden humane Zelllinien (H4, HEK293) erzeugt, die stabil die 695 Aminosäuren-lange, neuronale Spleiß-variante von humanem APP überexprimieren. Um die Menge an generiertem Aβ weiter zu erhöhen, wurde zusätzlich die familiäre Alzheimerdoppelmutation „Swedish" eingeführt, bei der die Lysin- und Methioninreste an den Positionen 595 bzw. 596 des Moleküls APP695 durch die Aminosäuren Asparagin und Leucin ersetzt sind. Die Zellen wurden in „Dulbecco's Modified Eagles Medium" (DMEM, mit 4500 mg/l Glucose; 110 mg/l Natriumpyruvat); 5 Vol.-% foetales Kälberserum (FKS); 1 % nicht-essentielle Aminosäuren) kultiviert, dem der Selektionsmarker Geniticin G418 zugesetzt war [alle Zellkulturmethoden wurden nach Standard-methoden durchgeführt; Sambrook, J., Fritsch, E. F., and Maniatis, T. (1989), Molecular cloning: A laboratory manual. Cold Spring Harbour Laboratory Press]. Um die Wirkung von Substanzen auf die Inhibition der Prozessierung von APP zu testen, wurden ca. 20000 Zellen in eine 96-Multititterplatte verdünnt. Am nächsten Tag wurde das Kulturmedium entfernt und durch biotin- und serumfreies Medium ersetzt, in das die Substanzen so verdünnt wurden, dass eine Konzentration von 10 µM bei einem Dimethylsulfoxid (DMSO)-Gehalt von 0,5 % erreicht wurde. Als Kontrolle diente 0,5 % DMSO. Von Substanzen, die eine Inhibition der Aβ-Generierung zeigten, wurden darüber hinaus auch Dosis-Wirkungsbeziehungen durch Verwendung unterschiedlicher Konzentrationen untersucht. Nach 16 h wurde der Überstand abgenommen und analysiert.

b) Detektion von Aβ mit dem IGEN-Analyzer

Für die Detektion der Gesamtmenge an Aβ wurden die folgenden Komponenten verwendet: 50 µl Zellkulturüberstand wurden mit 25 µl biotinyliertem Antikörper 4G8 (erkennt den Aminosäure 17-25 von Aβ), 25 µl Rutheniumkomplex-markiertem Antikörper 6E10 (erkennt den N-Terminus von Aβ) und 50 µl magnetischen Streptavidin-gekoppelten Kügelchen versetzt. Für die Detektion von Aβ40 wurden die folgenden Komponenten verwendet: 50 µl Zellkulturüberstand wurden mit 25 µl biotinyliertem Antikörper G2-10 (erkennt den C-Terminus von Aβ 40), 25 µl Rutheniumkomplex-markiertem Antikörper W02 (erkennt den N-Terminus von Aβ) und 50 µl magnetischen Streptavidin-gekoppelten Kügelchen versetzt. Parallel wurde eine Verdünnungsreihe mit synthetischem Aβ 40 angesetzt. Die Proben wurden bei Raumtemperatur geschüttelt und anschließend mit Hilfe des IGEN-Analyzers gemessen. Typischerweise wurde in mindestens zwei unabhängigen Experimenten jede Probe dreimal gemessen. Die verwendeten Antikörper und Lösungen wurden nach den Vorschriften des Herstellers des Analyzers, der Firma IGEN, Inc. (Gaitersburg, Maryland, USA), vorbereitet. Die Messung wurde ebenfalls nach Angaben des Herstellers durchgeführt.

Die Ausführungsbeispiele 10-4, 11 – 14, 42, 43, 45 – 56, 95, 100, 102 – 104 und 143 – 146 zeigen in diesem Test IC_{50}-Werte zwischen 10 und 100 nM.

Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:

Zusammensetzung:

100 mg der Verbindung von Beispiel 1, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

Herstellung:

Die Mischung aus Wirkstoff, Lactose und Stärke wird mit einer 5 %-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat für 5 min. gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:

Zusammensetzung:

1000 mg der Verbindung von Beispiel 1, 1000 mg Ethanol (96 %), 400 mg Rhodigel (Xanthan gum der Fa. FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

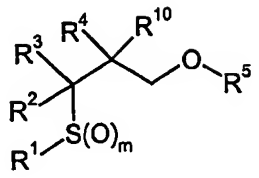
Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, der Wirkstoff wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluss der Quellung des Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

5

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel



(I),

in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkylthio substituiert ist,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl, die gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert sind,

m 1 oder 2,

R^5 Wasserstoff,

oder einen Rest der Formel $CO\text{-}NR^6R^7$, worin

R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, Benzyl, Phenethyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl bedeuten, wobei C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, C_1-C_6-Alkylamino, Aminosulfonyl,

Aminocarbonyl, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_8-Cycloalkyl, Hydroxycarbonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind, und

Benzyl und Phenethyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminocarbonyl, C_1-C_6-Alkylamino, Aminosulfonyl, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_8-Cycloalkyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

oder worin

die Gruppe NR^6R^7

einen über das Stickstoffatom gebundenen, 4- bis 10-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bedeutet, der gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, 1,3-Dioxapropan-1,3-diyl, 1,4-Dioxabutan-1,4-diyl, Oxo, C_3-C_8-Cycloalkyl, Hydroxy, Halogen, Cyano, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, C_3-C_8-Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, Formamido, Aminosulfonyl, C_1-C_6-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert ist,

wobei Phenyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkylsulfonamino substituiert ist, und

C_1-C_6-Alkyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, C_1-C_6-Alkoxy, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert ist, und

C_1-C_6-Alkylcarbonyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy und C_1-C_6-Alkoxy substituiert ist,

und wobei 4- bis 10-gliedriges Heterocyclyl gegebenenfalls benzo-substituiert ist,

oder

einen Rest der Formel CO-OR^8, worin

R^8 C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminosulfonyl, Aminocarbonyl, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

oder

einen Rest der Formel CO-R^9, worin

R^9 C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl bedeutet, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Halo-

gen, Aminosulfonyl, Carboxamido, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkylcarbonyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

R^{10} Wasserstoff oder C_1-C_6-Alkyl bedeuten,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl substituiert ist,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder C_3-C_6-Cycloalkyl, die gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert sind,

m 1 oder 2,

R^5 Wasserstoff,

oder

einen Rest der Formel $CO\text{-}NR^6R^7$, worin

R^6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl,

R^7 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Benzyl, Phenethyl oder Phenyl bedeuten, wobei C_1-C_4-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl und Phenyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig von-

einander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Cyano, C_1-C_4-Alkylamino, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind, und

Benzyl und Phenethyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminocarbonyl, Cyano, C_1-C_4-Alkylamino, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

oder worin

die Gruppe NR^6R^7

einen über das Stickstoffatom gebundenen, 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bedeutet, der gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, 1,3-Dioxapropan-1,3-diyl, 1,4-Dioxabutan-1,4-diyl, Oxo, C_3-C_6-Cycloalkyl, Hydroxy, Halogen, C_1-C_4-Alkylcarbonyl, C_3-C_6-Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert ist,

wobei Phenyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy und C_1-C_4-Alkylsulfonamino substituiert ist, und

C_1-C_4-Alkyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy und Phenyl substituiert ist, und

C_1-C_4-Alkylcarbonyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy und C_1-C_4-Alkoxy substituiert ist,

oder

einen Rest der Formel CO-R^9, worin

R^9 C_1-C_4-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl bedeutet, die gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Halogen, Cyano, Acetamido, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy, C_3-C_6-Cycloalkyl, C_1-C_4-Alkylcarbonyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

R^{10} Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl bedeuten,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindungen der Formel (I), in welcher

R^1 Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl substituiert ist,

R^2 Phenyl, das gegebenenfalls durch Fluor substituiert ist,

R^3 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl,

R^4 Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl, das gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

R^5 Wasserstoff,

oder

einen Rest der Formel CO-NR^6R^7, worin

R^6 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl,

R^7 C_1-C_4-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, Benzyl, Phenethyl oder Phenyl bedeuten, wobei C_1-C_4-Alkyl, C_3-C_6-Cycloalkyl, und Phenyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Fluor, Chlor, Aminocarbonyl, Hydroxycarbonyl, Cyano, Dimethylamino, Methoxy, Ethoxy, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl oder Thienyl substituiert sind, und
Benzyl und Phenethyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Fluor, Chlor, Aminocarbonyl, Cyano, Dimethylamino, Methoxy, Ethoxy oder Thienyl substituiert sind,

oder worin

die Gruppe NR^6R^7

einen über das Stickstoffatom gebundenen, 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bedeutet, der gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe C_1-C_4-Alkyl, 1,3-Dioxapropan-1,3-diyl, 1,4-Dioxabutan-1,4-diyl, Oxo, Hydroxy, C_1-C_4-Alkylcarbonyl, C_3-C_6-Cycloalkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonyl, Phenyl und 6-gliedriges Heteroaryl substituiert ist,

wobei Phenyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_4-Alkyl, C_1-C_4-Alkoxy und C_1-C_4-Alkylsulfonamino substituiert ist, und

C_1-C_4-Alkyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy und Phenyl substituiert ist, und

C_1-C_4-Alkylcarbonyl gegebenenfalls durch Reste unabhängig voneinander ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy und Methoxy substituiert ist,

oder

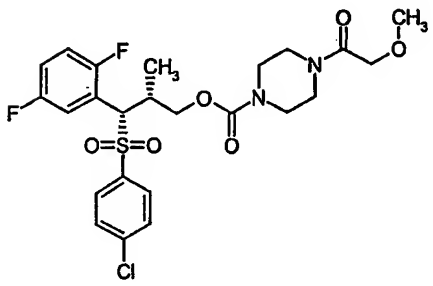
einen Rest der Formel CO-R^9, worin

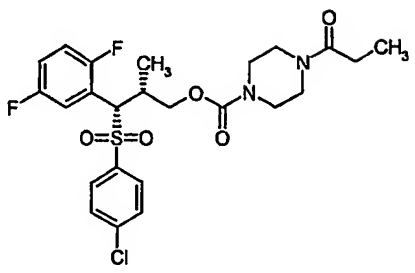
R^9 Phenyl,

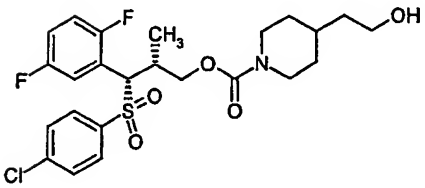
R^{10} Wasserstoff oder C_1-C_3-Alkyl bedeuten,

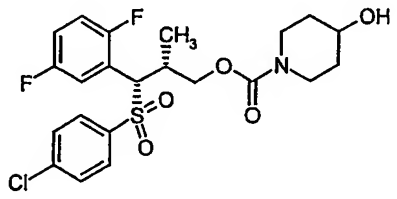
und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

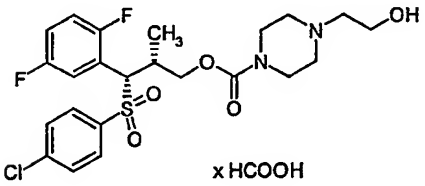
4. Verbindungen nach Anspruch 1, der folgenden Formeln



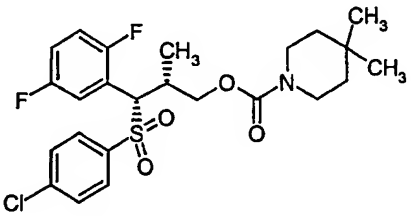


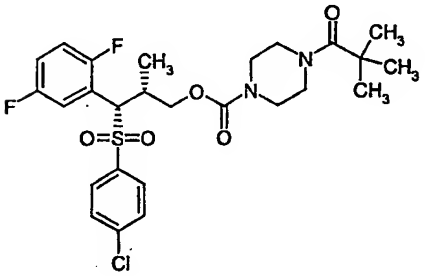


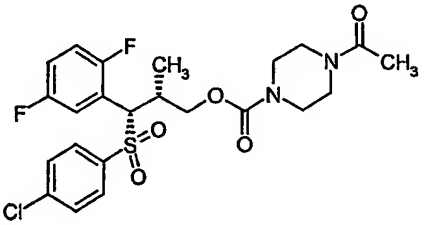


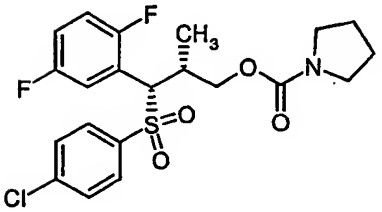


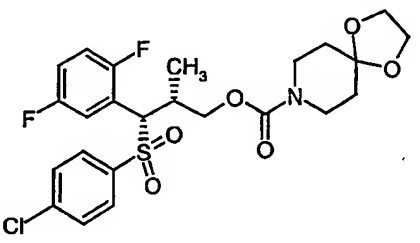
x HCOOH

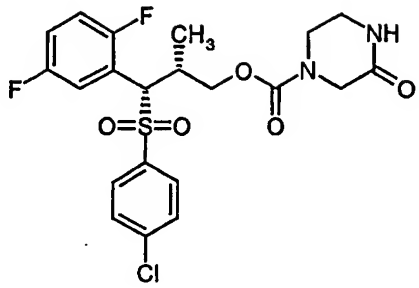


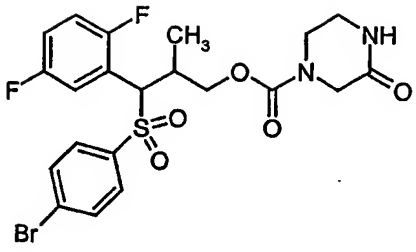


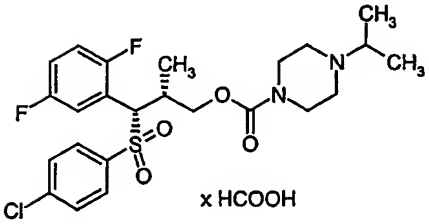




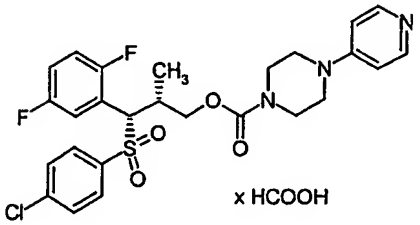




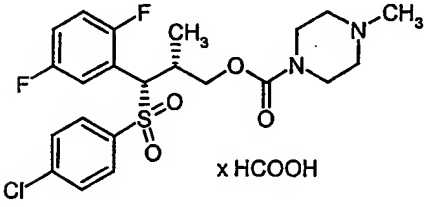




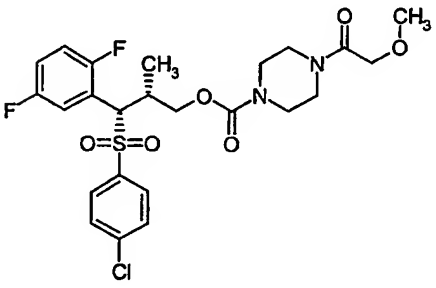
x HCOOH

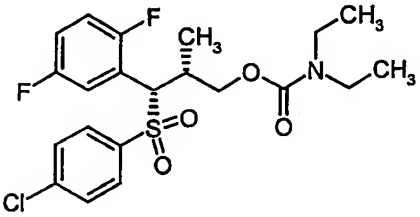


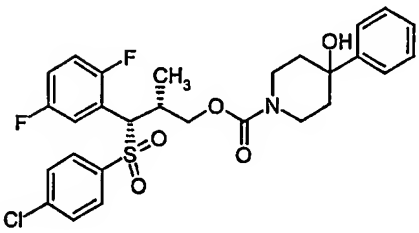
x HCOOH

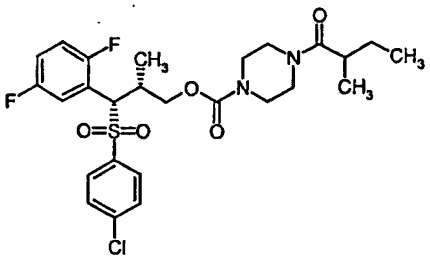


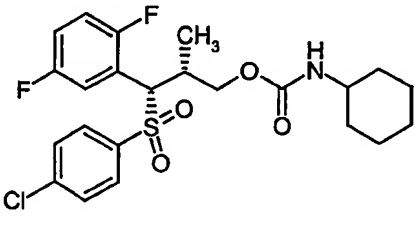
x HCOOH

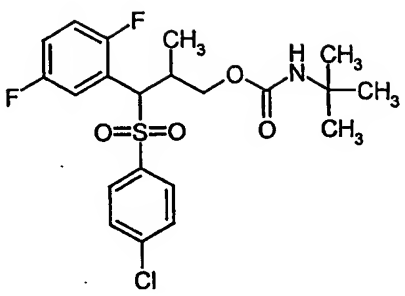


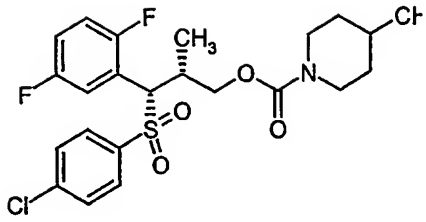


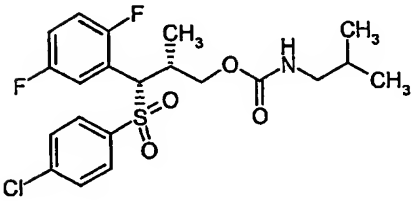


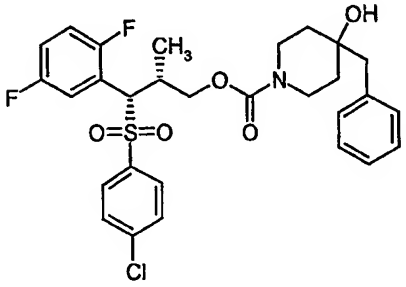


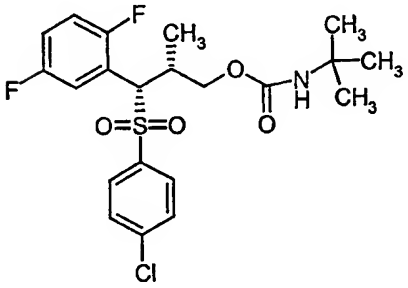


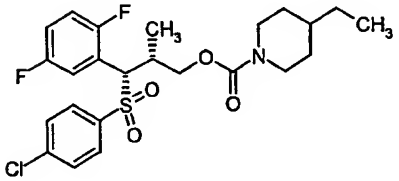


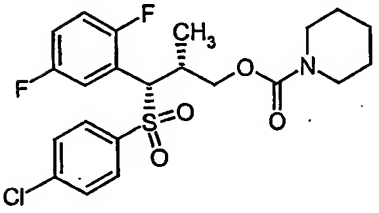


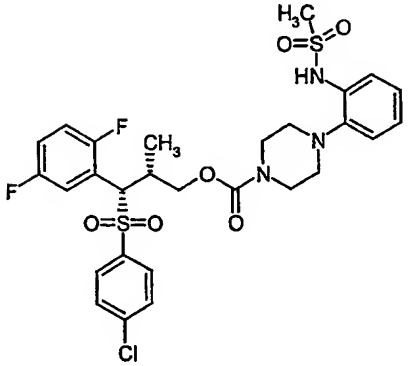






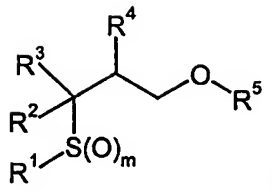






und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

5. Verbindungen nach Anspruch 1, der Formel



(I),

in welcher

R^1 und R^2 unabhängig voneinander für Phenyl, das gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkoxy und C_1-C_6-Alkylthio substituiert ist, stehen,

R^3 und R^4 unabhängig voneinander für Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl stehen,

m für 1 oder 2 steht,

und

R^5 für Wasserstoff steht,

für einen Rest der Formel CO-NR^6R^7 steht,

worin R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, Phenyl oder 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl bedeuten, oder

worin die Gruppe NR^6R^7 einen über ein Stickstoffatom gebundenen, 4- bis 10-gliedrigen Heterocyclyl-Rest bedeutet,

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Phenyl, Heteroaryl und Heterocyclyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy,

Halogen, Aminosulfonyl, Carboxamido, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkanoyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind, und wobei Heterocyclyl gegebenenfalls benzo-substituiert ist,

für einen Rest der Formel CO-OR^8 steht,

worin R^8 C_1-C_6-Alkyl oder C_3-C_8-Cycloalkyl bedeutet,

wobei Alkyl und Cycloalkyl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminosulfonyl, Carboxamido, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkanoyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

oder

für einen Rest der Formel CO-R^9 steht,

worin R^9 C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_6-C_{10}-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl bedeutet,

wobei Alkyl, Cycloalkyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Halogen, Aminosulfonyl, Carboxamido, Cyano, Formamido, Acetamido, C_1-C_6-Alkyl, C_1-C_6-Alkoxy, C_3-C_8-Cycloalkyl, C_1-C_6-Alkanoyl, Phenyl und 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl substituiert sind,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

6. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei

R^1 für 2-Fluoro-phenyl, das gegebenenfalls zusätzlich ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert ist, steht,

R^2 für 4-Chloro-phenyl, das gegebenenfalls zusätzlich ein- bis zweifach durch Reste ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Methyl und Ethyl substituiert ist, steht,

R^3 für Wasserstoff steht,

R^4 für Wasserstoff oder C_1-C_4-Alkyl steht,

m für 1 oder 2 steht,

und

R^5 für einen Rest der Formel CO-NR^6R^7 steht,

worin R^6 und R^7 unabhängig voneinander Wasserstoff, C_1-C_6-Alkyl, C_3-C_8-Cycloalkyl oder Benzyl bedeuten,

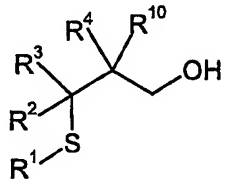
oder

worin die Gruppe NR^6R^7
Pyrrolidin-1-yl, Piperidin-1-yl, Morpholin-1-yl, Thiomorpholin-1-yl, Piperazin-1-yl, 4-Methyl-piperazin-1-yl oder 4-Ethyl-piperazin-1-yl bedeutet,

und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze.

7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen nach Anspruch 1, der Formel (I) dadurch gekennzeichnet, dass man

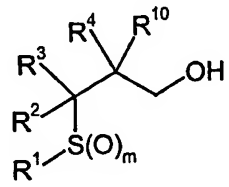
[A] Verbindungen der Formel



(II),

in welcher R^1 bis R^4 und R^{10} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst mit entsprechenden Äquivalenten eines geeigneten Oxidationsmittels wie beispielsweise Peroxiden oder Persäuren, vorzugsweise meta-Chlorperbenzoesäure (mCPBA), in Verbindungen der Formel



(Ia),

in welcher R^1 bis R^4, R^{10} und m die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann in einem Acylierungsschritt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, mit einer Verbindung der Formel

R^{5a}–X (III),

in welcher

R^{5a} die oben angegebenen Bedeutungen von R^5 mit der Ausnahme von Wasserstoff hat,

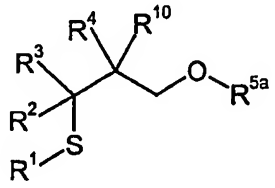
und

X für eine geeignete Abgangsgruppe wie beispielsweise Halogen steht,

umsetzt,

oder

[B] Verbindungen der Formel (II) zunächst mit einer Verbindung der Formel (III), gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, in Verbindungen der Formel



(IV),

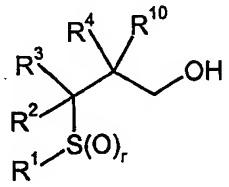
in welcher

R^1 bis R^4, R^{5a} und R^{10} die oben und in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann mit entsprechenden Äquivalenten eines geeigneten Oxidationsmittels, vorzugsweise meta-Chlorperbenzoesäure, umsetzt,

oder

[C] Verbindungen der Formel



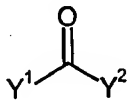
(V),

in welcher

R^1 bis R^4 und R^{10} die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und

r für Null, 1 oder 2 steht,

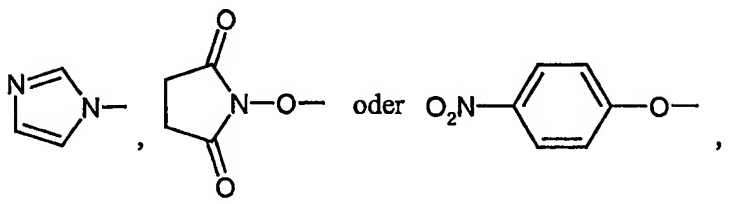
zunächst, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, mit einer Verbindung der Formel



(VI),

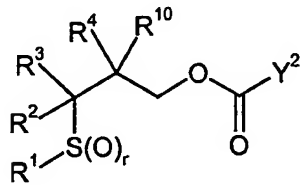
in welcher

Y^1 und Y^2 gleich oder verschieden sind und für eine geeignete Abgangsgruppe, wie beispielsweise Halogen, $-OCCl_3$ oder eine Gruppe der Formel



stehen,

zu Verbindungen der Formel

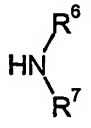


(VII),

in welcher

R^1 bis R^4, R^{10}, r und Y^2 die oben und in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, diese dann, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base und/oder eines geeigneten Katalysators, mit einer Verbindung der Formeln



(VIII)

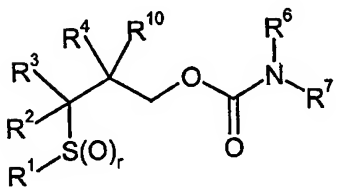
bzw. $HO-R^8$

(IX)

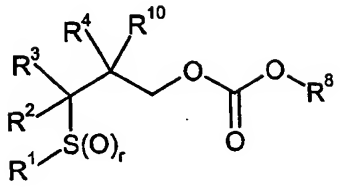
in welchen

R^6, R^7 und R^8 die oben angegebenen Bedeutungen haben,

in Verbindungen der Formeln



bzw.



(X) (XI)

in welchen

R^1 bis R^4, R^6 bis R^8, R^{10} und r die oben und in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben,

überführt und diese dann, sofern r für Null steht, mit entsprechenden Äquivalenten eines geeigneten Oxidationsmittels, vorzugsweise meta-Chlorperbenzoesäure, umsetzt,

und die resultierenden Verbindungen (I) und (Ia) gegebenenfalls mit den entsprechenden Lösungsmitteln und/oder Basen oder Säuren in ihre Solvate, Salze und/oder Solvate der Salze überführt.

8. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.

9. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung nach Anspruch 1 in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch verträglichen, pharmazeutisch unbedenklichen Träger oder Exzipienten.

10. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Alzheimerschen Krankheit.

11. Arzneimittel nach Anspruch 9 zur Behandlung und/oder Prophylaxe der Alzheimerschen Krankheit

12. Verfahren zur Bekämpfung der Alzheimerschen Krankheit in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung nach Anspruch 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/00052

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/10 A61K31/4465 A61K31/4409 A61K31/496 A61K31/40
A61K31/5375 A61P25/28 C07C317/22 C07D295/20 C07D213/74
C07D241/08 C07D211/46 C07D211/22 C07D493/10 C07D211/52

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07C C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 02 081433 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED, UK) 17 October 2002 (2002-10-17) cited in the application claims; example 15	1-12
X	WO 98 03164 A (MONSANTO CO., USA;FRESKOS, JOHN N.; ABBAS, ZAHEER S.; DECRESCENZO, GAR) 29 January 1998 (1998-01-29) siehe Formel 6 und 7 page 110 siehe formel 50 page 116 page 150, line 25 - line 27; example 21	1
X	US 3 016 403 A (DODSON, RAYMOND M.) 9 January 1962 (1962-01-09) claims 1,2; examples 1,4	1

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 March 2003	18/03/2003

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Schmid, J-C

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/00052

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D239/42 C07D333/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 50391 A (CHATURVEDULA PRASAD V ;SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); SMITH DAVID W) 31 August 2000 (2000-08-31) cited in the application the whole document	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
6 March 2003	

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Schmid, J-C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 03/00052

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02081433 A	17-10-2002	WO 02081433 A1	17-10-2002
WO 9803164 A	29-01-1998	AU 714687 B2	06-01-2000
		AU 3890497 A	10-02-1998
		BR 9710758 A	17-08-1999
		CN 1230884 A	06-10-1999
		CZ 9900167 A3	16-06-1999
		EP 0939628 A1	08-09-1999
		JP 2001505869 T	08-05-2001
		NO 990262 A	17-03-1999
		NZ 333824 A	25-08-2000
		PL 331369 A1	05-07-1999
		WO 9803164 A1	29-01-1998
		US 6013649 A	11-01-2000
US 3016403 A	09-01-1962	NONE	
WO 0050391 A	31-08-2000	AU 3241000 A	14-09-2000
		BR 0008965 A	26-02-2002
		CN 1348442 T	08-05-2002
		CZ 20013000 A3	13-02-2002
		EP 1159263 A1	05-12-2001
		HU 0201020 A2	29-07-2002
		JP 2002537376 A	05-11-2002
		NO 20014135 A	27-09-2001
		PL 349781 A1	09-09-2002
		WO 0050391 A1	31-08-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/00052

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/10 A61K31/4465 A61K31/4409 A61K31/496 A61K31/40
A61K31/5375 A61P25/28 C07C317/22 C07D295/20 C07D213/74
C07D241/08 C07D211/46 C07D211/22 C07D493/10 C07D211/52

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 C07C C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
CHEM ABS Data, EPO-Internal

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 02 081433 A (MERCK SHARP & DOHME LIMITED, UK) 17. Oktober 2002 (2002-10-17) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche; Beispiel 15	1-12
X	WO 98 03164 A (MONSANTO CO., USA;FRESKOS, JOHN N.; ABBAS, ZAHEER S.; DECRESCENZO, GAR) 29. Januar 1998 (1998-01-29) siehe Formel 6 und 7 Seite 110 siehe formel 50 Seite 116 Seite 150, Zeile 25 - Zeile 27; Beispiel 21	1
X	US 3 016 403 A (DODSON, RAYMOND M.) 9. Januar 1962 (1962-01-09) Ansprüche 1,2; Beispiele 1,4	1

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
6. März 2003	18/03/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Schmid, J-C

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/00052

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07D239/42 C07D333/20

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 50391 A (CHATURVEDULA PRASAD V ;SQUIBB BRISTOL MYERS CO (US); SMITH DAVID W) 31. August 2000 (2000-08-31) in der Anmeldung erwähnt das ganze Dokument	1-12

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
6. März 2003	

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Schmid, J-C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 03/00052

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 02081433	A	17-10-2002	WO	02081433 A1	17-10-2002
WO 9803164	A	29-01-1998	AU	714687 B2	06-01-2000
			AU	3890497 A	10-02-1998
			BR	9710758 A	17-08-1999
			CN	1230884 A	06-10-1999
			CZ	9900167 A3	16-06-1999
			EP	0939628 A1	08-09-1999
			JP	2001505869 T	08-05-2001
			NO	990262 A	17-03-1999
			NZ	333824 A	25-08-2000
			PL	331369 A1	05-07-1999
			WO	9803164 A1	29-01-1998
			US	6013649 A	11-01-2000
US 3016403	A	09-01-1962	KEINE		
WO 0050391	A	31-08-2000	AU	3241000 A	14-09-2000
			BR	0008965 A	26-02-2002
			CN	1348442 T	08-05-2002
			CZ	20013000 A3	13-02-2002
			EP	1159263 A1	05-12-2001
			HU	0201020 A2	29-07-2002
			JP	2002537376 A	05-11-2002
			NO	20014135 A	27-09-2001
			PL	349781 A1	09-09-2002
			WO	0050391 A1	31-08-2000